

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DOUGLAS JOSÉ DE MELO

SÍNTESE DE NOVOS MACROLÍDEOS IDENTIFICADOS COMO SEMIOQUÍMICOS
DAS ESPÉCIES *HELICONIUS ERATO PHYLLIS* (LEPIDOPTERA: NYMPHALIDAE)
E *ANAGASTA KUEHNIELLA* (LEPIDOPTERA: PYRALIDAE)

CURITIBA

2019

DOUGLAS JOSÉ DE MELO

SÍNTESE DE NOVOS MACROLÍDEOS IDENTIFICADOS COMO SEMIOQUÍMICOS
DAS ESPÉCIES *HELICONIUS ERATO PHYLLIS* (LEPIDOPTERA: NYMPHALIDAE)
E ANAGASTA KUEHNIELLA (LEPIDOPTERA: PYRALIDAE)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química, Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Gorgati Zarbin

CURITIBA

2018

Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

M528s

Melo, Douglas José de

Síntese de novos macrolídeos identificados como semioquímicos das espécies *Heliconius erato* Phyllis (Lepidoptera: Nymphalidae: Heliconiinae) E *Anagasta kuehniella* (Lepidoptera: Pyralidae) [recurso eletrônico] / Douglas José de Melo, 2018.

Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Química do Setor de Ciências Exatas da Universidade Federal do Paraná. Área de concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Gorgati Zarbin

1. Ecologia química. 2. Comunicação da química. I. Universidade Federal do Paraná. II. Zarbin, Paulo Henrique Gorgati. III. Título.

CDD 581.524

Bibliotecária: Vilma Machado CRB9/1563

TERMO DE APROVAÇÃO

**SÍNTESE DE NOVOS MACROLÍDEOS IDENTIFICADOS COMO
SEMIOQUÍMICOS NAS ESPÉCIES *HELICONIUS ERATO PHYLLIS*
(LEPIDOPTERA: NYMPHALIDAE) E *ANAGASTA KUEHNIELLA*
(LEPIDOPTERA: PYRALIDAE)**

por

DOUGLAS JOSÉ DE MELO

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de

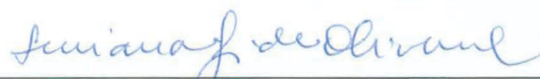
Mestre no Programa de Pós-Graduação em Química,

pela Comissão Examinadora composta por:

Orientador:



Prof. Dr. Paulo Henrique Gorgatti Zarbin
Dep. de Química – UFPR



Prof.^a Dr.^a Luciana Gonzaga de Oliveira
Instituto de Química – UNICAMP



Prof. Dr. Leandro Piovan
Dep. de Química – UFPR

Curitiba, 28 de fevereiro de 2018.

Aos meus queridos pais, Jucelia e Ronaldo,

por todo o carinho e dedicação

em todos os momentos

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pela presença constante em minha vida, pela ajuda em minhas escolhas e pela força concedida.

Agradeço especialmente aos meus pais, Jucelia e Ronaldo, que sempre acreditaram em mim e sempre me incentivaram a seguir sempre em frente e mais longe.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Henrique G. Zarbin agradeço todos os ensinamentos, conhecimentos transmitidos, incentivos, pela amizade, enfim, tudo isso contribuiu muito para minha formação não só acadêmica, mas também profissional.

À Daiane e ao Diogo, pela amizade, por toda paciência e ajuda recebida diariamente. Sempre ao meu lado auxiliando no que fosse necessário.

Aos professores da pós-graduação que contribuíram diretamente para eu chegar até aqui, aumentando a cada dia meus conhecimentos.

À Prof. Dra. Beatriz H. L. N. Maia, pela participação neste trabalho por meio da correção do projeto e relatório, assim como membro da banca no exame de qualificação.

Aos Professores Luciana Gonzaga de Oliveira e Leandro Piovan, por aceitarem gentilmente participar da avaliação deste trabalho e pelas suas valiosas contribuições.

Ao meu querido amigo Jean, pela presença constante durante todo o tempo e por todo o companheirismo.

Agradeço ainda a todos meus colegas do Laboratório de Semioquímicos da UFPR, por sempre me auxiliarem e pelos dias descontraídos. Com certeza tenho muita sorte em fazer parte deste grupo.

Por fim, agradeço a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a execução deste trabalho, incluindo todos os colegas, técnicos e servidores da UFPR e do departamento de química.

A todos vocês, muito obrigado!

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese de dois novos macrolídeos identificados como semioquímicos das espécies *Heliconius erato* Phyllis e *Anagasta kuehniella*, abordando as etapas de identificação dos macrociclos e confirmação estrutural a partir da síntese dos mesmos. Para a espécie *Anagasta kuehniella* foi identificado o composto (Z)-oxaciclononadec-9-enona como cairomônio, o qual é liberado no *frass* das lagartas desta espécie. Esta macrolactona possui ação atrativa para as fêmeas da espécie *Habrobracon hebetor* Say, a qual é predadora dos ovos produzidos por *A. kuehniella*. Os ovos produzidos por *A. kuehniella* são muito utilizados nas criações em massa de agentes naturais de controle biológico. O composto sintético (Z)-oxaciclononadec-9-enona apresentou espectro de massas e espectro na região do infravermelho idêntico ao composto natural presente no *frass* de *A. kuehniella*, além de apresentar o mesmo tempo de retenção que o composto natural. Ainda são necessários testes de bioensaios para estudos comportamentais da espécie *A. kuehniella* frente ao composto sintético. Para a espécie *Heliconius erato* Phyllis, foi verificado que o extrato dos compostos produzidos na glândula odorífica dos machos apresentava ação antiafrodisíaca quando aplicado em fêmeas da mesma espécie. Na análise de eletroantenografia observou-se que um dos compostos do extrato do macho apresentou atividade frente à antena de fêmeas. Por meio de análises de CG-EM e CG-IVTR, assim como derivatizações do composto natural, foi proposta a estrutura do composto (E)-2,6,10-trimetiloxaciclouddec-6-enona como feromônio produzido pelos machos da espécie *H. erato* Phyllis. Por meio da síntese deste macrolídeo, verificou-se que o composto sintético apresentou espectro de massas e espectro na região do infravermelho idêntico aos espectros do composto natural. Testes de bioensaio com o composto sintético confirmaram sua ação antiafrodisíaca. O composto (E)-2,6,10-trimetiloxaciclouddec-6-enona possui quatro possíveis estereoisômeros e para a determinação da configuração absoluta do composto natural, foi realizada uma resolução cinética enzimática com a enzima CAL-B para a determinação da configuração absoluta do estereocentro presente em C-10. O composto produzido naturalmente apresenta configuração absoluta *R* para este estereocentro. O estereocentro presente em C-2 será determinado por análises de NOESY, a partir da correlação dos núcleos de ¹H do grupo metila em C-10 com os núcleos de ¹H do grupo metila presente em C-2.

Palavras-chave: Comunicação química. Ecologia Química. Síntese Orgânica.

ABSTRACT

This work describes the synthesis of two new macrolides identified as semiochemicals of the species *Heliconius erato* Phyllis e *Anagasta kuehniella*, approaching the steps of identification of macrocycles and structural confirmation from their synthesis. For the species *Anagasta kuehniella* the compound (Z)-oxacyclononadec-10-en-2-one was identified as kairomone, which is released in the frass of the caterpillars of this species. This macrolactone has attractive action for the females of the species *Habrobracon hebetor* Say, which is predator of the eggs produced by *A. kuehniella*. Eggs produced by *A. kuehniella* are widely used in the mass creations of natural biological control agents. The synthetic compound (Z)-oxacyclononadec-10-en-2-one presented mass and infrared spectra identical to the natural compound present in the frass of *A. kuehniella*, in addition of presenting the same retention time as the natural compound. Bioassay tests are still required for behavioral studies of the species *A. kuehniella* against the synthetic compound. For the species *Heliconius erato* Phyllis, it was verified that the extract of the compounds produced in the scent gland of the males had antiaphrodisiac action when applied in females of the same species. In the electroantenography analysis, it was observed that one of the compounds of the male extract presented activity against the antenna of females. Through GC-MS and GC-FTIR analyzes, as well as derivatizations of the natural compound, the structure of the compound (E)-2,6,10-trimethiloxacycloundec-6-enone was proposed as the pheromone produced by the males of the species *H. erato* Phyllis. By synthesizing this macrolide, the synthetic compound presented infrared and mass spectra identical with the natural compound spectra. Bioassay tests with the synthetic compound confirmed its antiaphrodisiac action. The compound (E)-2,6,10-trimethiloxacycloundec-6-enone has four possible stereoisomers and to determine the absolute configuration of the natural compound, an enzymatic kinetic resolution was performed with the enzyme CAL-B to determine the absolute configuration of the stereocenter present in C-10. The naturally produced compound has an absolute configuration *R* for this stereocenter. The stereocenter in C-2 will be determined by NOESY analyzes, from the correlation of the ¹H nuclei of the methyl group in C-10 with the ¹H nuclei of the methyl group present in C-2.

Keywords: Chemical communication. Chemical ecology. Organic synthesis.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura dos antibióticos Eritromicina e Josamina.....	1
Figura 2: Macrolídeos produzidos por besouros da família <i>cucujoidea</i>	2
Figura 3: Catalisadores comerciais para reação de metátese.	6
Figura 4: Estrutura do <i>bombikol</i> , feromônio produzido pelas fêmeas do bicho da seda...8	
Figura 5: Estrutura da <i>exo-bravicomina</i>	9
Figura 6: <i>Anagasta kuehniella</i>	10
Figura 7: <i>Habrobracon hebetor</i> Say.	10
Figura 8: Indivíduo macho de <i>H. erato</i> Phyllis.....	11
Figura 9: Análise de CG da fração bioativa contendo o cairomônio produzido pela espécie <i>Anagasta kuehniella</i>	27
Figura 10: Espectro na região do Infravermelho do composto produzido pela espécie <i>Anagasta kuehniella</i>	28
Figura 11: Espectro de massas do composto produzido pela espécie <i>Anagasta kuehniella</i>	28
Figura 12: Espectro de massas do composto natural produzido por <i>A. kuehniella</i> derivatizado com DMDS	30
Figura 13: Espectro de massas do composto 9-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)nonan-1-ol (2).	32
Figura 14: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃ , TMS) do composto 9-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)nonan-1-ol (2)	33
Figura 15: Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) do composto 9-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)nonan-1-ol (2)	33
Figura 16: Espectro na região do Infravermelho do composto 9-((tetra hidro-2H-piran-2-il)oxi)nonanal (3).....	35
Figura 17: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃ , TMS) do composto 9-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)nonanal (3)	36
Figura 18: Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) do composto 2-(dec-9-en-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano (4)	37
Figura 19: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃ , TMS) do composto 2-(dec-9-en-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano (4)	38
Figura 20: Espectro na região do Infravermelho do composto dec-9-en-1-ol (5)	39

Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto dec-9-en-1-ol (5)	40
Figura 22: Espectro na região do Infravermelho do composto ácido dec-9-enóico (6)	42
Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto ácido dec-9-enóico (6)	42
Figura 24: Espectro de massas do composto Dec-9-enoato de dec-9-en-1-ila (7)	44
Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto dec-9-enoato de dec-9-en-1-ila (7)	44
Figura 26: Cromatograma dos isômeros (E) e (Z)-oxaciclonoanadec-9-enona na proporção 9:1 (Z:E)	45
Figura 27: Espectro na região do Infravermelho do composto (Z)-oxaciclonoanadec-9-enona (8)	46
Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (Z)-oxaciclonoanadec-9-enona (8)	46
Figura 29: Comparação entre os espectros de massas do macrolídeo produzido naturalmente e do composto sintético (8)	47
Figura 30: Comparação dos tempos de retenção do composto natural, composto sintético e a coinjeção de ambos	47
Figura 31: Eletroantenograma de resposta da antena da fêmea virgem para o extrato da glândula odorífica abdominal do macho da espécie <i>H. erato</i> Phyllis	48
Figura 32: Espectro de massas do composto natural produzido pelos machos da espécie <i>H. erato</i> Phyllis	49
Figura 33: Espectro na região do Infravermelho do composto produzido pela espécie <i>H. erato</i> Phyllis	49
Figura 34: Espectro de massas do composto natural hidrogenado	50
Figura 35: Espectro de massas do composto 2-(4,8-dimetilnona-3,7-dienil)- 2-metil-1,3-dioxalano (39)	53
Figura 36: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto 2-(4,8-dimetilnona-3,7-dienil)- 2-metil-1,3-dioxalano (39)	54
Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 2-(4,8-dimetilnona-3,7-dienil)- 2-metil-1,3-dioxalano (39)	54
Figura 38: Espectro na região do Infravermelho do composto 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxalan-2-il)-nona-2,6-dien-1-ol (40)	56
Figura 39: Espectro de massas do compsoito 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxalan-2-il)-nona-2,6-dien-1-ol (40)	56

Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-nona-2,6-dien-1-ol (40)	57
Figura 41: Espectro na região do Infravermelho do composto 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)nona-2,6-dienoato de metila (41)	59
Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)nona-2,6-dienoato de metila (41)	59
Figura 43: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto 2,6-dimetil-10-oxoundec-6-enoato de metila (42)	62
Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 2,6-dimetil-10-oxoundec-6-enoato de Metila (42)	63
Figura 45: Efeitos indutivos (A) e de deslocalização eletrônica (B) em ésteres e cetonas	64
Figura 46: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enoato de metila (43)	64
Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enoato de metila (43)	65
Figura 48: Espectro na região do Infravermelho do composto 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enoato de metila (43)	66
Figura 49: Estrutura química do BSA	66
Figura 50: Espectro de massas do composto ácido 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enóico (44) derivatizado com BSA	67
Figura 51: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enóico (44)	68
Figura 52: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (<i>E</i>)-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona (45)	70
Figura 53: Comparação entre os espectros de massas do composto 45 sintético (A) e o composto produzido naturalmente (B)	70
Figura 54: Cromatograma com comparação entre o tempo de retenção do composto 45 e o composto natural	71
Figura 55: Espectro na região do Infravermelho do composto (<i>E</i>)-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona (45)	71
Figura 56: Estereoisômeros do composto (<i>E</i>)-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona	72
Figura 57: Cromatograma com a comparação entre os enantiômeros de (<i>E</i>)-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona e composto natural	73

Figura 58: Cromatograma do produto da reação de acetilação seletiva do composto 43 por meio de resolução cinética enzimática com CAL-B	75
Figura 59: Cromatogramas comparando os tempos de retenção entre o composto natural, composto sintético com o centro estereoquímico em C-10 definido como <i>R</i> e o composto 45 na forma racêmica	75
Figura 60: Cromatograma da separação dos diastereoisômeros do composto (<i>2R/S</i> -10 <i>R</i>)- 45	76

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese do (9 <i>Z</i> ,11 <i>E</i> ,13 <i>S</i>)-octadeca-9,11-dien-13-olídeo	3
Esquema 2: Mecanismo para a reação de lactonização utilizando o método de Corey-Nicolaou	4
Esquema 3: Rota sintética do composto 4-metil-9-decanolídeo	5
Esquema 4: Mecanismo de metátese olefínica.....	6
Esquema 5: Fragmentações características de macrolídeos	29
Esquema 6: Fragmentação para determinação da posição da insaturação no macrolídeo	29
Esquema 7: Fragmentação proposta para o composto natural produzido por <i>A. kuehniella</i> derivatizado com DMDS.....	30
Esquema 8: Rota sintética desenvolvida para a síntese do composto (Z)-oxaciclononadec-9-enona	31
Esquema 9: Preparação do álcool 2.....	31
Esquema 10: Mecanismo para reação de proteção de grupos hidroxila com DHP	32
Esquema 11: Mecanismo de oxidação de álcoois em aldeído utilizando PCC	34
Esquema 12: Preparação do aldeído 3.....	34
Esquema 13: Preparação do composto 4	36
Esquema 14: Mecanismo para a reação de Wittig	37
Esquema 15: Mecanismo de desproteção de grupos hidroxila com THP	38
Esquema 16: Preparação do dec-9-en-1-ol (5)	39
Esquema 17: Preparação do ácido carboxílico 6	40
Esquema 18: Mecanismo inter e intramolecular de oxidação de álcoois com PCC	41
Esquema 19: Preparação do éster 7.....	43
Esquema 20: Mecanismo para reação de esterificação utilizando EDC	43
Esquema 21: Preparação da (Z)-oxaciclononadec-9-enona (8).....	45
Esquema 22: Fragmentação proposta para o composto em estudo.....	51
Esquema 23: Rota de síntese racêmica desenvolvida para o composto (E)-2,6,10-trimetiloxacicloundec-6-enona	52
Esquema 24: Preparo do cetal 39.....	53
Esquema 25: Preparo do álcool 40.....	55
Esquema 26: Mecanismo proposto para a oxidação alílica de alcenos com SeO ₂	55

Esquema 27: Esquema de conversão de álcool alílico genérico em seu respectivo éster metílico	58
Esquema 28: Preparo do éster 41	58
Esquema 29: Proposta de mecanismo para a reação de hidrogenação do éster α - β insaturado 40 , utilizando magnésio metálico e metanol	60
Esquema 30: Mecanismo de desproteção do grupo carbonila	61
Esquema 31: Preparo do hidróxi éster 43	63
Esquema 32: Mecanismo de derivatização de grupos hidroxila com BSA.....	67
Esquema 33: Mecanismo de lactonização pelo método de Corey-Nicolaou	69
Esquema 34: Rota sintética parcial para determinação da configuração absoluta do composto natural	74
Esquema 35: Acetilação seletiva do espereoisômero <i>R</i> do hidroxieéster 36 com CAL-B	74

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	
RESUMO	
ABSTRACT	
ÍNDICE DE FIGURAS	
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	
LISTA DE ABREVIATURAS	
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Macrolídeos	1
1.2 Características Gerais dos insetos <i>Anagasta kuehniella</i> e <i>Heliconius erato</i> Phyllis	10
2. OBJETIVOS	13
2.1 Objetivos Gerais	13
2.2 Objetivos Específicos	13
3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	14
3.1 Análises Químicas	14
3.2 Preparo do complexo clocromato de piridínio (PCC)	14
3.3 Preparo do Reagente de Jones	15
3.4 Preparo da Solução de terc-butil hidroperóxido (<i>t</i> -BuOOH)	15
3.5 Preparo do Dióxido de Manganês Ativado	15
3.6 Método de preparo do 9-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)nonan-1-ol (2)	15
3.7 Método de preparo do 9-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxy)nonanal (3)	16
3.8 Método de preparo do 2-(dec-9-en-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano (4)	17
3.9 Método de preparo do Dec-9-en-1-ol (5)	17
3.10 Método de preparo do Ácido dec-9-enóico (6)	18
3.11 Método de preparo do Dec-9-enoato de dec-9-en-1-ila (7)	19
3.12 Método de preparo do (Z)-oxaciclononadec-9-enona (8)	19
3.13 Separação dos isômeros (E) e (Z) da 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (Geranilacetona)	20
3.14 Método de preparo do 2-(4,8-dimetilnona-3,7-dienil)-2-metil-1,3-dioxalano (38)	20
3.15 Método de preparo do 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxalan-2-il)-nona-2,6-dien-1-ol (39)	21
3.16 Método de preparo do 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)nona-2,6-dienoato de metila (40)	22

3.17 Método de preparo do 2,6-dimetil-10-oxoundec-6-enoato de Metila (41)	22
3.18 Método de preparo do 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enoato de metila (42)	23
3.19 Método de preparo do Ácido 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enóico (43)	24
3.20 Método de preparo do 2,6,10-trimetiloxacicloundec-6-enona (44)	24
3.21 Derivatização com BSA (N,O-bis(trimetilsilil)acetamida)	25
3.22 Método de preparo do 10-acetoxi-2,6-dimetilundec-6-enoato de metila	25
3.23 Resolução Cinética Enzimática	25
3.24 Procedimento para extração do compostos produzidos pelas lagartas da espécie <i>Anagasta kuehniella</i>	26
3.25 Procedimento para extração dos compostos produzidos pela glândula odorífica de machos da espécie <i>Heliconius erato</i> Phyllis	26
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
4.1 Identificação do Cairomônio produzido por <i>Anagasta kuehniella</i>	27
4.2 Síntese do composto (Z)-oxaciclononadec-9-enona	31
4.3 Identificação do feromônio produzido pelos machos da espécie <i>Heliconius erato</i> Phyllis	48
4.4 Síntese racêmica da lactona (E)-2,6,10-trimetiloxacicloundec-6-enona	51
4.5 Determinação estereoquímica do composto (E)-2,6,10-trimetiloxacicloundec-6-enona produzido naturalmente	72
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
6. REFERÊNCIAS	78
7. ESPECTROS SELECIONADOS	85

LISTA DE ABREVIATURAS

BSA	<i>N</i> - <i>O</i> -bis(trimetilsilil)acetamida
CAL-B	Lipase de <i>Candida antarctica</i> – fração B
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG	Cromatografia gasosa
CG-EAD	Cromatografia gasosa acoplada à eletroantenografia
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
GC-FTIR	Cromatografia gasosa acoplada ao infravermelho com transformada de Fourier
d	duplete
DCC	Diciclo hexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMDS	Dissulfeto de dimetila
dt	duplo tripleto
<i>e</i>	Elétron
EDC	Cloridrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropila)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EM	Espectrometria de massas
FID	Detector de ionização em chama (do inglês, <i>flame ionization detector</i>)
IDH	Índice de Deficiência de Hidrogênio
IV	Espectroscopia no infravermelho
<i>m/z</i>	Relação massa/carga
NOESY	Do inglês, <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
<i>p</i> -TSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico (do inglês, <i>p-toluenesulfonic acid</i>)
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	simpleto
T.A.	Temperatura ambiente
td	triplo duplete
THF	Tetraidrofurano
THP	Tetraidropirano
TMS	Trimetilsilano
$[\alpha]_D$	Rotação óptica específica

PCC	Clorocromato de piridínio
DHP	3,4-di hidro-2 <i>H</i> -pirano

1. INTRODUÇÃO

1. Macrolídeos

Os macrolídeos são lactonas formadas por macrociclos, e constituem uma classe importante de compostos utilizados por diversos animais para comunicação via feromônios (HÖLTING, S. *et. al.* 2015). As lactonas são ésteres cíclicos de hidróxi ácidos (HÖLTING, S.; SHULZ, S. 2015) e fazem parte de muitos compostos que são usados na comunicação química. Os macrolídeos são encontrados em todos os ecossistemas, pois são produtos do metabolismo secundário de insetos, micro-organismos, plantas e até mesmo de organismos marinhos (WINSKA, K. *et. al.* 2016).

O termo macrolídeo refere-se a compostos contendo anéis médios, os quais possuem de 8 a 11 átomos de carbono no anel; e anéis grandes, que compreende os anéis com 12 ou mais átomos (NICOLAOU, K. C. 1976).

Alguns antibióticos possuem macrolídeos em suas estruturas. Esses compostos são considerados como um dos antibióticos mais seguros e são utilizados para o tratamento de infecções causadas por organismos gram-positivos e algumas bactérias anaeróbias gram-negativas. Os macrolídeos mais comumente utilizados como antibióticos são a eritromicina (PATERSON, I.; MANSURI, M.M. 1985) e josamicina (GHARBI-BENAROUS, *et. al.* 1999), os quais são formados por anéis de 14 e 16 membros, respectivamente. As estruturas destes macrolídeos são mostradas na Figura 1.

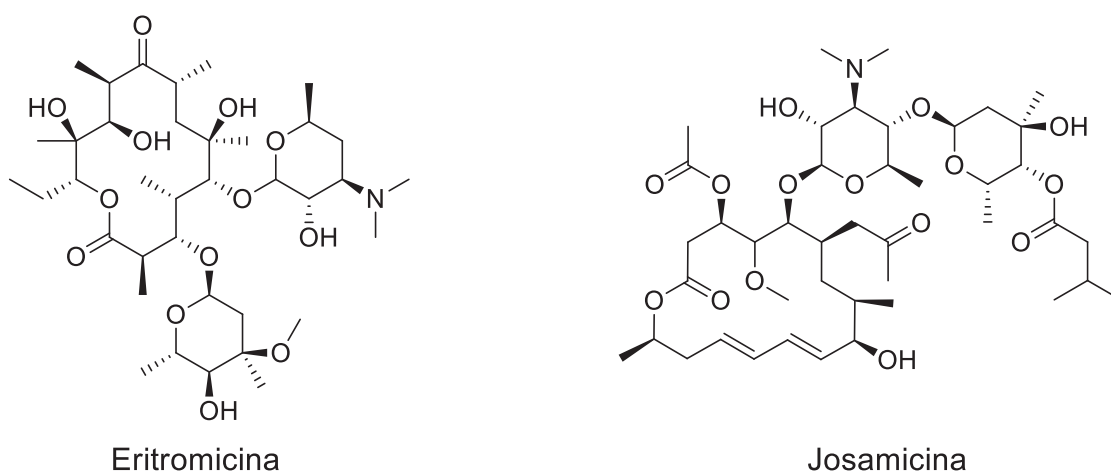


Figura 1: Estrutura dos antibióticos Eritromicina e Josamina.

Em 1988, Oehlschlager e colaboradores (OEHLISCHLAGER *et. al.* 1988) relataram uma nova classe de feromônios com estrutura macrolídica, os quais foram identificados em besouros

da família Cucujoidea. Estes macrociclos possuem estruturas simples, 12 ou 13 átomos formando o ciclo, apresentam insaturações com geometria Z (Figura 2) e foram identificados nas espécies de besouros *O. mercator*, *Cryptolestes ferrugineus*, *C. turcicus* e *C. pusillus* (WONG, J.W. 1983; OEHLISCHLAGER *et. al.* 1987).

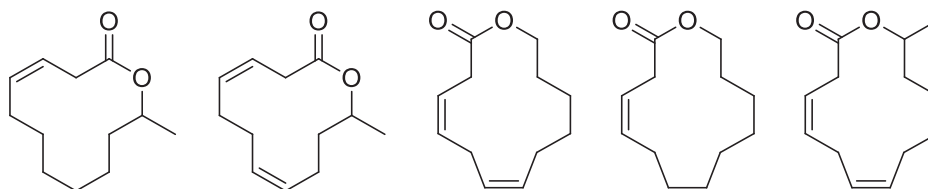
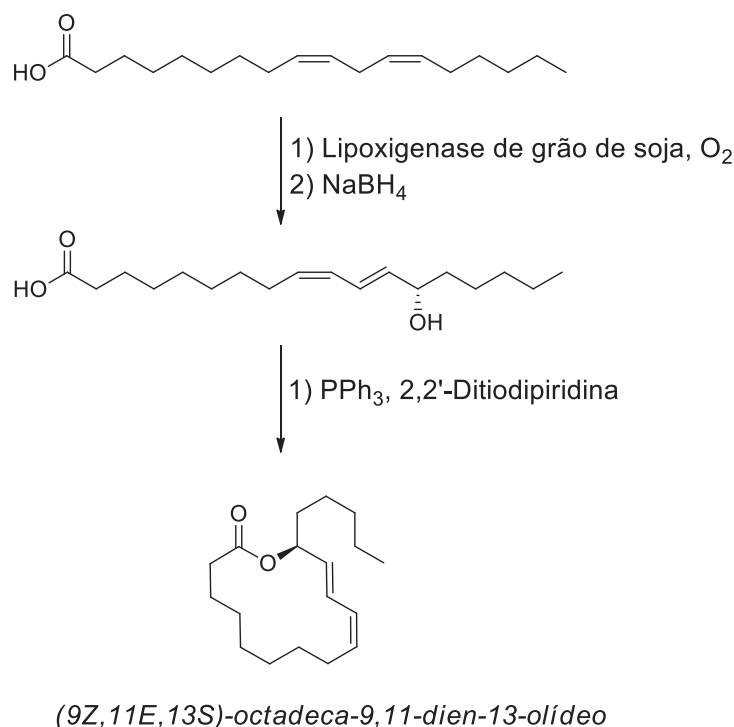


Figura 2: Macrolídeos produzidos por besouros da família cucujoidea.

Após o trabalho pioneiro de Oehlschlager, outros macrolídeos com anéis entre 10 e 19 membros foram identificados como feromônios em vários outros insetos (FRANCKE, W.; SCHULZ, S. 2010) e sapos (POTH, D. *et. al.* 2012).

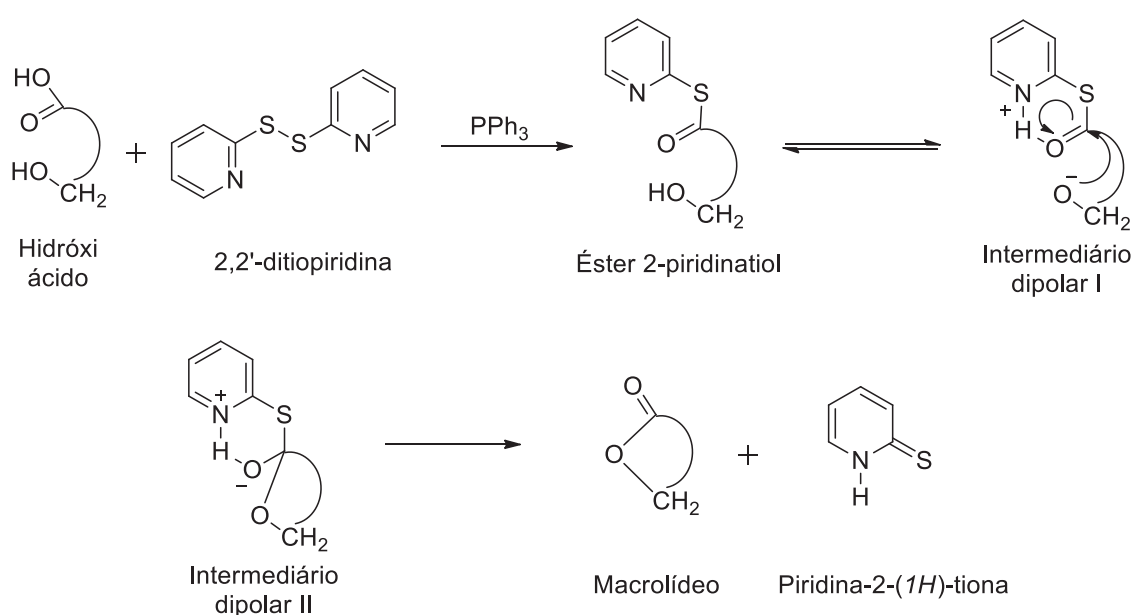
Em estudos com os compostos produzidos pela glândula odorífica de borboletas das espécies *Heliconius cydno* e *Heliconius pachinus*, Schulz e seus colaboradores (SCHULZ, S. *et. al.* 2007) identificaram quatro macrolídeos. Estes são produzidos pelos indivíduos machos e são transferidos para as fêmeas durante a copulação. Tais compostos transferidos geralmente agem como antiafrodisíacos em *Heliconius*, com o objetivo de proteger a fêmea fertilizada de tentativas de corte por outros machos (GILBERT, L. E. 1976). A estrutura do composto (9Z,11E,13S)-octadeca-9,11-dien-13-olídeo foi identificada como um feromônio produzido por ambas as espécies. A proposta estrutural deste macrolídeo baseou-se do espectro de massas do composto natural e a posição da ligação dupla foi determinada pela derivatização com dimetil dissulfeto (DMS). A fim de confirmar a estrutura proposta e sua configuração absoluta, o composto (9Z,11E,13S)-octadeca-9,11-dien-13-olídeo foi sintetizado a partir do ácido linoleico, o qual foi oxidado com a enzima lipoxigenase de grão de soja, seguida de uma redução e macrolactonização. O Esquema 1 mostra a síntese do (9Z,11E,13S)-octadeca-9,11-dien-13-olídeo.



Esquema 1: Síntese do (9Z,11E,13S)-octadeca-9,11-dien-13-olídeo.

Na síntese de macrolídeos, a etapa chave é a formação do anel macrocíclico. Estes podem ser preparados por três estratégias principais: expansão do anel, contração do anel e ciclização intramolecular. A expansão do anel pode ser realizada pela clivagem de uma ligação carbono-carbono de um material de partida adequado; pela clivagem de uma ligação dupla carbono-carbono de éteres vinílicos bicíclicos e também via reação de oxidação de Baeyer-Villiger (NICOLAOU, K. C. 1976; BACK, T.G. 1977). A formação de macrolídeos pela contração de anel é relativamente rara devido ao problema de encontrar precursores adequados para estas reações (NAGEL, A.A. 1986). O método de ciclização intramolecular é o mais utilizado para a formação de macrolídeos, ainda que a ciclização de precursores de cadeias abertas e longas seja desfavorecida entropicamente, devido à diminuição de entropia durante a formação de uma estrutura cíclica, a qual é geralmente mais rígida (MENG, Q. 1991; HESSE, M. 1991). A esterificação direta de hidróxi ácidos de cadeia longa é geralmente uma metodologia pouco eficiente para a síntese de macrolídeos. Soluções muito diluídas de materiais de partida são necessárias e ainda assim polímeros são formados. Contudo, se o precursor linear possuir uma conformação da estrutura acíclica que permita que os grupos carboxila e hidroxila interajam, este método pode ser utilizado com êxito (NICOLAOU, K. C. 1976; MENG, Q. 1991; ROXBURGH, C. J. 1995). A lactonização pode ser facilitada com a ativação de um ou de ambos os sítios de interação do hidróxi ácido (MENG, Q. 1991).

No trabalho de Schulz e colaboradores (SCHULZ, S. et. al. 2007), a etapa de lactonização do hidroxiácido foi realizada pelo método de Corey-Nicolaou. Tal metodologia consiste em uma dupla ativação, ou seja, é baseado na ideia de ativar o grupo carboxila e hidroxila simultaneamente (ROSSA, L.; VÖGTLE, F. 1983). Esta dupla ativação é alcançada pela utilização do dissulfeto de 2,2'-ditiopiridina formando o éster 2-piridinatiol a partir do hidroxiácido. Outros dissulfetos contendo nitrogênio também podem ser empregados como reagentes ativadores. O nitrogênio do grupo piridina facilita a transferência do próton do grupo hidroxila para o oxigênio do grupo carboxila, formando um intermediário dipolar. Este intermediário sofre então uma ciclização comandada eletrostaticamente (NICOLAOU, K. C. 1976). O mecanismo desta reação é mostrado no Esquema 2.

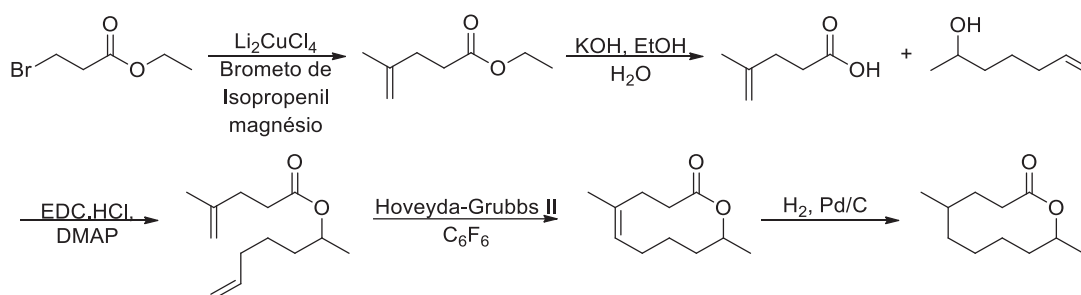


Esquema 2: Esquema de mecanismo para a reação de lactonização via método de Corey-Nicolaou.

A ativação do grupo carboxila e/ou hidroxila aumenta a taxa de formação de macrolactonas. Foi observado que o tamanho do macrolídeo que é formado tem pouco efeito na taxa de ciclização. Outros fatores como substituintes, heteroátomos e ligações duplas ou triplas presentes no precursor acíclico podem afetar as taxas de ciclização em uma extensão maior que o tamanho do anel formado (MENG, Q. 1991).

No trabalho relatado por Poth e seus colaboradores (POTH, et. al. 2013), macrolídeos foram identificados na glândula femoral de sapos da espécie *Mantidactylus femoralis* por meio de análises de CG-EM. Um dos compostos identificados é o 4-metil-9-decanolídeo, o qual foi

sintetizado para a confirmação da estrutura proposta. O Esquema 3 mostra a síntese deste macrolídeo.

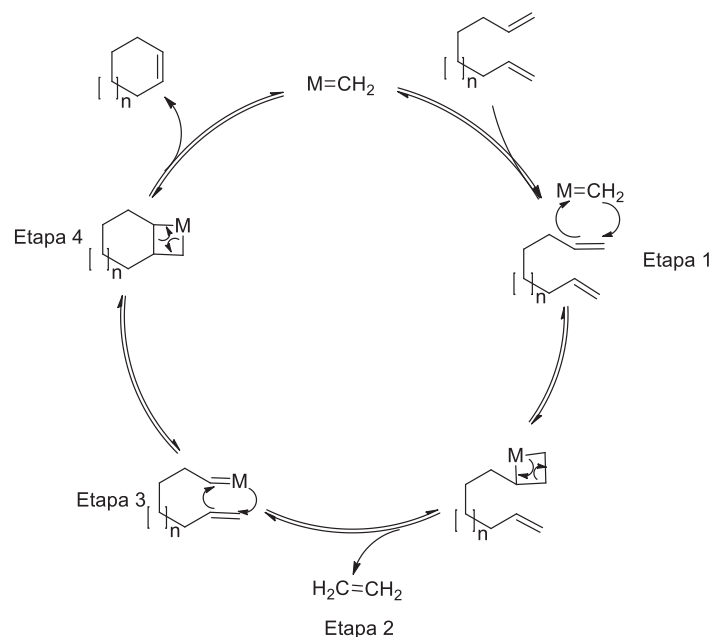


Esquema 3: Rota sintética do composto 4-metil-9-decanolídeo.

Muitas reações que envolvem a formação de ligações carbono-carbono simples ou duplas podem ser utilizadas de forma intramolecular na formação de macrolídeos (MENG, Q. 1991; ROXBURGH, C. J. 1995).

A reação de metátese de olefinas já foi utilizada para inúmeras aplicações na síntese de lactonas macrocíclicas. A palavra metátese é derivada do grego *meta* (mudança) e *tithemi* (lugar). Esta reação é baseada na troca de átomos de carbono entre um par de substâncias contendo ligações duplas. Existem vários tipos de metátese, dentre as quais destacam-se: metátese por polimerização com abertura de anel, metátese por fechamento de anel, metátese por polimerização em dienos acíclicos, metátese por abertura de anel, metátese cruzada e metátese enínica (FERREIRA, V. F.; SILVA, F. C. 2006).

Fürstner e Langemann (FÜRSTNER, A.; LANGEMANN, K. 1996) foram os primeiros a demonstrar que ésteres diênicos desprovidos de qualquer restrição conformacional poderiam ser ciclizados de forma eficiente por metátese. Porém a seletividade da geometria da ligação dupla carbono-carbono mostrou-se variável. O mecanismo desta reação é mostrado no Esquema 4. Na primeira etapa ocorre uma cicloadição, seguido da perda de eteno, na etapa 2. Em seguida ocorre outra cicloadição na etapa 3 e por fim, uma cicloneversão leva ao produto desejado.



Esquema 4: Mecanismo de metátese olefínica (HÉRISSON, J. L.; CHAUVIN, Y. 1971).

A reação de metátese é um processo útil de formação de ligações duplas carbono-carbono e tem sido amplamente utilizada em síntese orgânica. O fato de sistemas de catalisadores bem definidos que combinam excelente atividade e ampla compatibilidade de grupos funcionais tem sido o principal fator para a funcionalidade desta reação (LOVE, J. A. 2002). Carbenóides de Rutênio (Figura 3) representam uma seleção crescente de catalisadores comerciais para reações de metátese. Tais catalisadores possuem estabilidade relativamente baixa frente ao oxigênio, umidade e impurezas menores no solvente (DONOHOE, T. J. 2008).

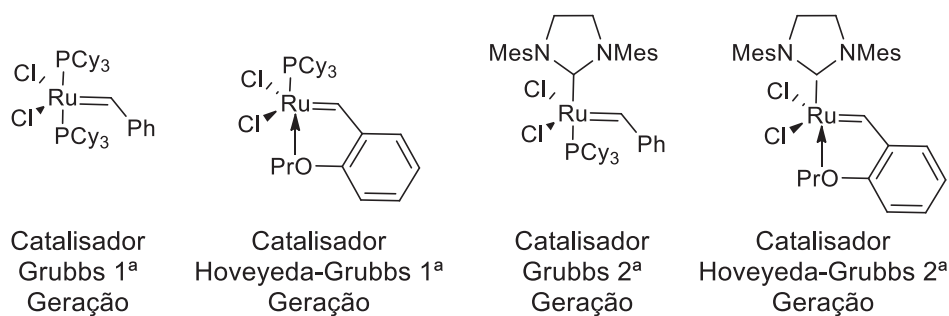


Figura 3: Catalisadores comerciais para reação de metátese.

A formação de lactonas, como exemplo a oxaciclohexadec-5-enona e oxaciclohexadec-10-enona, a partir de ésteres diênicos usando catalisador de Grubbs de primeira geração levou a misturas de isômeros *E* e *Z* com baixa seletividade. Foi observado que tal seletividade muda de

acordo com o tamanho do anel e a posição da instauração, o que dificulta prever e controlar a geometria da ligação dupla carbono-carbono (FÜRSTNER, A.; LANGEMANN, K. 1996). Desta forma, o controle da geometria da ligação dupla foi um problema comumente encontrado na aplicação do catalisador de Grubbs de primeira geração na síntese de macrociclos (DEITERS, A.; MARTIN, S. F. 2004).

Entre as dificuldades do desenvolvimento de catalisadores existe a questão de catalisadores para metátese olefínica *Z*-seletivo. Especificamente, o uso de catalisadores *Z*-seletivos em metátese olefínica representa uma útil e promissora metodologia em química orgânica. Todavia, devido à natureza termodinâmica da metátese, a maioria dos catalisadores formam uma alta proporção do isômero *E*, o qual é termodinamicamente favorecido (GRUBBS, R. H. 2003).

No estudo de desenvolvimento de catalisadores *Z*-seletivos para reações de metátese, Grubbs e Endo (ENDO, K.; GRUBBS, R. H. 2011) relataram o uso do catalisador de Grubbs de segunda geração. De uma forma inesperada, obtiveram uma razão entre os isômeros *E/Z* muito baixa, a qual estava entre as mais baixas já descritas para catalisadores de metátese olefínica baseadas em rutênio. A seletividade para a formação do isômero *Z* foi de 95%. A reação foi realizada em THF e na condição de refluxo, o que resultou provavelmente na remoção mais eficiente de etileno, o qual é gerado na reação. O catalisador utilizado decompôs-se imediatamente quando foi exposto ao oxigênio, fazendo com que fosse necessário a degaseificação do solvente previamente.

A reação de metátese olefínica mostra-se como uma ferramenta viável para a formação de ligações carbono-carbono. É um excelente método que permite o desenvolvimento de novos compostos de forma simples e em menor número de etapas.

Os hidróxi ácidos ou suas formas ativadas são usualmente os precursores naturais na biossíntese de lactonas. Durante a biossíntese desses compostos, um ácido graxo precursor é geralmente oxidado próximo à extremidade da cadeia para formar um hidróxi ácido. Em seguida, o fechamento do anel reduz a hidrofilicidade do composto e aumenta sua pressão de vapor, fazendo com que o macrociclo seja mais adequado para ser utilizado como um sinal químico volátil que o hidróxi ácido. Os macrolídeos derivados de ácido graxo foram repetidamente utilizados durante a evolução como sinais químicos em diferentes animais, tais como abelhas, besouros, borboletas, baratas, entre outros (HÖLTING, S.; SHULZ, S. 2015). Os primeiros macrolídeos produzidos como feromônios foram identificados em besouros da família *Cucujoidea*. A partir de então, os macrolídeos foram identificados em diferentes espécies de insetos.

De uma maneira geral, os seres vivos percebem o mundo por meio de sinais visuais, acústicos, táteis e/ou químicos. Entre os insetos, observa-se o uso de todos estes sinais no que se refere à comunicação. Porém cada espécie difere sensivelmente quanto à ênfase dada a cada um

deles. O fator que determina qual é o principal sinal utilizado por determinada espécie está intimamente ligado com a natureza do seu habitat, seu comportamento e a interação desta espécie com seu meio ambiente (PAYNE, T. L. 1974). A função do composto no processo de comunicação entre os insetos é determinada por meio de testes comportamentais, os quais identificam qual o tipo de resposta do inseto diante do semioquímico sintético (ZARBIN, *et. al.* 1998).

Os sinais químicos são pequenas moléculas que carregam informações para que parceiros e presas sejam reconhecidas no ambiente (LEAL, W. S. 2005). Neste contexto, a ecologia química destaca-se como a ciência que estuda esses sinais responsáveis pela comunicação entre os mais variados tipos de organismos (BERGSTRÖM, G. 2007).

Os compostos químicos que estão envolvidos nessa comunicação são denominados semioquímicos, e geralmente são produzidos pelo próprio organismo a partir de rotas biossintéticas, ou incorporadas por meio da alimentação (CHAPMAN, R. F. 1998). Os semioquímicos são substâncias químicas liberadas por determinado organismo que provocam uma mudança comportamental ou fisiológica em outro organismo. Estes compostos podem ter ação intraespecífica, e assim são denominados feromônios. No caso de ação interespecífica, são conhecidos como aleloquímicos. Estes ainda podem ser classificados quanto a espécie beneficiada: os alomônios favorecem o organismo emissor enquanto os cairomônios favorecem o organismo receptor (FERREIRA, J. T. B.; ZARBIN, P. H. G. 1998).

Os insetos constituem a classe de animais mais diversa do Planeta Terra, representando mais da metade de todos os organismos vivos (NISHIDA, R. 2013). Além disso, são os seres vivos que mais utilizam sinais químicos no desempenho de funções vitais, como: defesa e agressividade, seleção de plantas hospedeiras, localização de presas, escolha de locais para oviposição, corte e acasalamento (VILELA, E. F.; DELLA LUCIA, T. M. C. 1987).

A primeira identificação de um feromônio produzido por insetos foi realizada por Butenandt e seus colaboradores no ano de 1959 (BUTENANDT, A. *et. al.* 1959) em estudos com a mariposa do bicho da seda, *Bombyx mori*. A substância produzida pelas fêmeas do bicho da seda foi isolada, identificada como (10E-12Z)-hexadeca-10,12-dienol e sintetizada. Este composto foi chamado de *bombikol* (Figura 4) e possui ação de atração sexual.

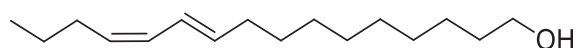


Figura 4: Estrutura do *bombikol*, feromônio produzido pelas fêmeas do bicho da seda.

A partir de então, houve um grande aumento no interesse em se estudar feromônios. Na década de 1960, cerca de 20 espécies tiveram seu feromônio identificado. Durante a década de

1970, este número aumentou para mais de 200 e, no final da década de 1980, mais de 1000 espécies de insetos possuíam seus feromônios conhecidos (MOREIRA, M. A. B. *et al.* 2005). Vários comportamentos de insetos possuem feromônios como reguladores, entretanto, os de atração sexual são os que apresentam maior potencial de utilização em um programa de controle de pragas (FERREIRA, J. T. *et al.* 2001).

No final da década de 1960, Silverstein e seus colaboradores (SILVERSTEIN, R. M. 1968) isolaram os primeiros feromônios quirais, os quais eram produzidos por besouros. Um exemplo é a *exo*-brevicomina (Figura 5), um feromônio de agregação da espécie *Dendroctonus brevicomis*.

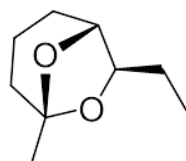


Figura 5: Estrutura da *exo*-brevicomina.

Dificuldades são encontradas no estudo da determinação da estereoquímica de feromônios naturais, pois estes normalmente são obtidos em pequenas quantidades (μg até ng), sendo muitas vezes óleos voláteis, tornando-se impossível utilizar metodologias convencionais para atribuir sua estereoquímica. A melhor maneira de contornar esse problema é realizar a síntese enantiosseletiva do feromônio alvo a partir de compostos de configuração conhecida ou indução de quiralidade.

A determinação da configuração absoluta de um feromônio é de grande importância e deve ser investigada para esclarecer as relações entre estereoquímica e bioatividade (MORI, K.; 1996). Os organismos utilizam a quiralidade para enriquecer e diversificar seu sistema de comunicação e, desta forma, podem produzir compostos nos quais apenas um ou alguns de seus estereoisômeros são biologicamente ativos.

Dentre os compostos quirais, existem muitos casos no qual somente um dos enantiômeros é bioativo, enquanto o outro pode ser inativo ou ainda pode inibir a ação do feromônio. Desta forma, a natureza da estrutura dos feromônios é um fator determinante na percepção dos insetos. Isômeros ópticos ou geométricos podem causar uma grande mudança nos seus comportamentos (MORI, K. 1989).

A comunicação química é universalmente utilizada pelos seres vivos, em todos os níveis de organização biológica, incluindo regulação das células, órgãos e interações ecológicas entre os indivíduos (PENN, D. J. 2006). Uma grande variedade de organismos comunica-se por meio de um canal químico utilizando pequenas moléculas (SCHULTZ, S.; HÖTLING, S. 2015).

Estas moléculas fazem parte de diferentes classes, como por exemplo hidrocarbonetos, ésteres, álcoois, aldeídos, ácidos carboxílicos, epóxidos, cetonas, lactonas, entre outros.

1.2 Características gerais dos insetos *Anagasta kuehniella* e *Heliconius erato* Phyllis

A mariposa *Anagasta kuehniella* (Lepidoptera: Pyralidae), também conhecida como traça da farinha do mediterrâneo (Figura 6), é uma das espécies mais utilizadas na produção de ovos para criações em massa de agentes naturais de controle biológico (TAVARES, J. *et. al.* 1989). Dentre eles, destacam-se os parasitoides de ovos do gênero *Trichogramma* (PARRA, J. R. P.; ZUCCHI, R. A. 2004). Os indivíduos da espécie *A. kuehniella* possuem coloração cinza escura, e seu ciclo de vida dura em torno de 40 dias (CRUZ, *et. al.* 1999).



Figura 6: *Anagasta kuehniella*.

Durante a manutenção de criações de *A. kuehniella*, em pequena ou larga escala, um dos principais problemas encontrados é a presença do ectoparasitoide *Habrobracon hebetor* Say (Hymenoptera: Braconidae) (Figura 7).



Figura 7: *Habrobracon hebetor* Say.

As fêmeas de *H. hebetor* são atraídas pelo cairomônio presente nas excreções sólidas (também chamado de *frass*) de lagartas de *A. kuehniella* (DARWISH, E.; EL-SHAZLY, M.; EL-SHERIF, H.; 2003). Com a infestação, os indivíduos da espécie *H. hebetor* encontram um microclima favorável para se desenvolver e multiplicar. Assim, podem ocorrer reduções de até 65 % na produção de ovos de *A. kuehniella* (PARRA, J. R. P. *et. al.* 1989), comprometendo a criação de populações de *Trichogramma* spp.

Ainda são desconhecidas medidas efetivas para o controle de infestações de *H. hebetor* em criações de *A. kuehniella*. Desta forma, o uso de armadilhas com semioquímicos poderia ser eficaz na redução de infestação de *H. hebetor*. Para isso, a identificação e síntese do cairomônio contido no *frass* de *A. kuehniella*, seguida do desenvolvimento de armadilhas com este composto, seria uma possível solução para tal problema.

A espécie *Heliconius erato* Phyllis, 1775, (Lepdoptera: Nymphalidae: Heliconiinae) é uma das 29 subespécies de *Heliconius erato* Linnaeus, 1758. Tal espécie é a mais variável do gênero *Heliconius*. A subespécie é encontrada frequentemente em florestas abertas com ambientes ensolarados (BROWN, 1992), apresentando grande distribuição na América do Sul (KAMINSKI *et. al.* 2002).

Os heliconíneos são biologicamente conhecidos devido a sua associação com plantas da família Passifloraceae. As passifloráceas fornecem local para oviposição, fonte de alimentação para as larvas, e para aquisição de composição química diferenciada (BROWN, 1981; GILBERT, 1991). A oviposição ocorre de maneira exclusiva, o que sugere uma coevolução entre plantas hospedeiras e heliconíneos (BENSON *et. al.* 1976).

O indivíduo adulto de *H. erato* Phyllis apresenta a cor preta de fundo nas asas anteriores, com uma faixa vermelha, mais espessa na forma de dente longo na direção da margem externa (Figura 8). As asas posteriores possuem área amarela transversal, abaixo da qual se encontram pontos vermelhos e manchas amarelas marginais (HOLZINGER & HOLZINGER. 1994).



Figura 8: Indivíduo macho de *Heliconius erato* Phyllis

Os indivíduos adultos desta espécie comportam-se de forma semigregária, os quais formam agrupamentos no período noturno que reúnem de 2 a aproximadamente 150 indivíduos (CRANE, 1957; TURNER, 1971; MALLET, 1986). Os adultos, pupas, e larvas de *H. erato* Phyllis, apresentam em seus tecidos glicosídeos cianogênicos, o que os tornam impalatáveis a vertebrados predadores. Este fato determina um alto grau de toxicidade, funcionando como um mecanismo antipredador. O adulto utiliza aminoácidos precursores para produzir tais compostos (NAHRSTEDT & DAVIS, 1983; SPENCER, 1988), e estes aminoácidos podem ser oriundos do pólen ingerido pelos adultos (GILBERT 1991); podem ainda ser sequestrados ou

modificados a partir das plantas hospedeiras, ou, alternativamente, sintetizados pelas larvas (BORGES *et al.* 2010).

Devido à fácil adaptação às condições de insetário e cultivo das suas plantas hospedeiras, as espécies de *Heliconius* tem sido muito utilizadas em experimentos sobre interação inseto-planta (GILBERT, 1971).

Embora a espécie *H. erato* Phyllis não seja um inseto praga, é de extrema importância para a ecologia, devido ao fato de serem marcadores biológicos e polinizadores. Além disso, não há relatos sobre seus voláteis afrodisíacos e anti-afrodisíacos. Assim, a síntese de feromônios desta espécie mostra-se de grande importância para a preservação não somente dos indivíduos da espécie *H. erato* Phyllis, mas também de todas as espécies vegetais que são polinizadas pela mesma. Ainda destaca-se a possibilidade de torná-lo um inseto modelo, para estudos comportamentais e de interações intra e interespecies.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Sintetizar os macrolídeos identificados como semioquímicos das espécies *Heliconius erato* Phyllis e *Anagasta kuehniella* a fim de confirmar as estruturas propostas para os compostos naturais.

2.2 Objetivos Específicos

- Desenvolver rota sintética para síntese do cairomônio produzido pela espécie *Anagasta kuehniella* a fim de confirmar a estrutura do composto natural;
- Desenvolver rota sintética racêmica para obtenção do composto (*E*)-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona, feromônio produzido pelos indivíduos machos da espécie *Heliconius erato* Phyllis;
- Desenvolver uma rota sintética para a obtenção dos isômeros do composto (*E*)-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona a fim de se determinar a configuração absoluta do composto produzido naturalmente;
- Caracterizar os compostos sintetizados pelas técnicas de cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM), ressonância magnética nuclear (RMN) e espectroscopia na região do infravermelho.

3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.1 Análises Químicas

Os reagentes que necessitaram de tratamento prévio foram purificados por metodologias descritas na literatura (ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. 2009). A evaporação dos solventes utilizados nas reações foram retirados do meio reacional por meio de um evaporador rotatório IKA-10 Basic, à pressão reduzida. A sílica gel utilizada para a purificação e separação dos compostos possuía 230-400 *mesh* (Sigma-Aldrich). O acompanhamento das reações foi realizado por meio de cromatografia em camada delgada (CCD). Utilizou-se sílica gel 60G Sigma-Aldrich sobre placas de vidro para CCD e a revelação foi realizada com iodo molecular.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro Bruker ARX-200[®] operando a 200 e 50 MHz, respectivamente. O solvente utilizado foi clorofórmio deuterado e trimetilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm. Para indicar a multiplicidade dos sinais, foram adotadas as seguintes abreviações: s (simpleto); d (duplete); td (triplo duplete); t (triplete); q (quarteto); qt (quinteto); m (multiplete).

As análises cromatográficas foram realizadas em cromatógrafo em fase gasosa (CG), modelo Shimadzu QP-2010, equipado com detector de ionização de chama (FID) e com coluna capilar DB-5 (30 m x 0,25 mm D.I. x 0,25 μm de filme) (J & W Scientific, Folsom, Califórnia, EUA). O injetor foi operado a 250 °C com modo de injeção em split com taxa de 50. O forno da coluna foi programado com temperatura inicial de 100 °C por 1 minuto, aumentando 10 °C min^{-1} até 250 °C, permanecendo a esta temperatura por 10 minuto e hélio foi usado como gás de arraste com fluxo de 1 mL min^{-1} . As análises em CG de fase estacionária quiral foram realizadas em um cromatógrafo - Dex 325 (Supelco; 25 % 2,3-di-O-metil-6-O-TBDMS- α -ciclodextrina; 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm) e detecção por FID.

Os espectros de massas foram obtidos por meio de análises dos compostos químicos em um cromatógrafo em fase gasosa acoplado ao espectrômetro de massas (CG-EM) modelo Shimadzu QP- 2010 Plus com ionização por impacto de elétrons (70 eV). A coluna capilar e as condições de análises foram iguais às utilizadas nas análises de CG e a linha de transferência foi programada para 270 °C.

3.2 Preparo do complexo clorocromato de piridínio (PCC)

Sobre uma solução de HCl (6 mol L^{-1} , 184 mL) foi adicionado óxido de cromo VI (CrO_3) (1 mol, 100 g), sob agitação magnética. Após 5 min, a solução foi resfriada a 0 °C e

lentamente adicionou-se piridina (1 mol, 80,6 mL) durante 30 min. O sólido foi filtrado em funil de Büchner sobre vácuo por 1 h.

3.3 Preparo do Reagente de Jones

Dissolveu-se trióxido de cromo (3,5 g, 35 mmol) em água destilada (5 mL). A solução foi colocada em banho de gelo e mantida sob agitação magnética. Após 10 min, adicionou-se uma solução de ácido sulfúrico concentrado (3 mL, 55 mmol) em água destilada (10 mL). A mistura foi agitada por mais 10 min.

3.4 Preparo da Solução de *terc*-butil hidroperóxido (*t*-BuOOH)

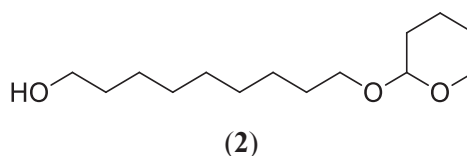
A solução de *t*-BuOOH em diclorometano (3 mol L⁻¹) foi preparada adicionando-se *t*-BuOOH comercial (8,5 mL, 7,2 mmol mL⁻¹, 70% *t*-BuOOH e 30% H₂O) e diclorometano (14,0 mL) em um funil de separação. A mistura foi agitada e, em seguida, deixada em repouso por 30 minutos. A fase orgânica (20,0 mL) foi separada da fase aquosa (3,0 mL) e utilizada sem secagem prévia. (AKASHI, 1978).

3.5 Preparo do Dióxido de Manganês Ativado

Em um funil de Büchner foi colocado dióxido de manganês (25 g, 0,28 mols) e adicionou-se lentamente ácido nítrico concentrado (40 mL). Em seguida, o MnO₂ foi lavado com 150 mL de água destilada e então seco a 105 °C durante 48 h (ATTENBURROW, A. F. B. *et. al*, 1952).

3.6 Método de preparo do 9-((*tetra hidro-2H-piran-2-il*)oxi)nonan-1-ol (2)

Dissolveu-se 1,9-nonanodiol (2 g, 12,5 mmol) em tetraidrofurano (THF) (20 mL) e diclorometano (200 mL) e foi adicionada quantidade catalítica de ácido *p*-toluenosulfônico (*p*-TSA) a -10 °C. Após a dissolução completa do diol, adicionou-se 3,4-dihidro-2*H*-pirano (DHP) (1,05 g, 12,5 mmol) em porções com intervalos de 30 min. A mistura foi agitada durante 1 h. A fase orgânica foi então lavada com água destilada (2 x 30 mL), solução saturada de cloreto de sódio (1 x 30 mL) e em seguida seca com sulfato de sódio. O solvente foi evaporado via rotaevaporação. O composto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica utilizando como fase móvel hexano-acetato de etila (8:2). A reação apresentou rendimento de 68 %.



EM (70 eV; m/z ; Abundância Relativa (%)): 243 (1); 226 (1); 215 (1); 189 (1); 171 (1); 159 (1); 143 (1); 125 (1); 115 (1); 101 (19); 96 (2); 85 (100); 69 (33); 57 (16); 55 (33); 21 (29).

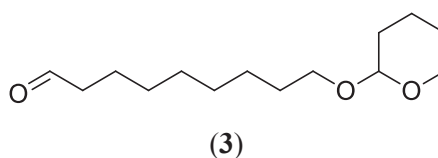
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 4,63-5,45 (t, $J = 3,1$ Hz, 1 H); 3,97-3,32 (m, 6 H); 1,98-1,46 (m, 12 H); 1,35 (s, 8 H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , ppm): 19,61; 24,46; 25,69; 26,16; 29,34; 29,47; 29,68; 30,27; 30,72; 32,73; 62,24; 62,83; 67,61; 98,76.

IV (v Max, cm^{-1}): 3254; 2917; 2849; 1642; 1472; 1459; 1065; 1056; 1026; 996.

3.7 Método de preparo do 9-((tetra hidro-2H-piran-2-il)oxy)nonanal (3)

O álcool **2** (1,9 g, 7,78 mmol) foi dissolvido em diclorometano (10 mL). A solução resultante foi adicionada sobre uma suspensão em agitação do complexo de clorocromato de piridínio (PCC) (5,3 g, 24,6 mmol), acetato de sódio (0,41 g, 5 mmol), celite (5,5 g) e diclorometano (30 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Em seguida foi adicionado éter etílico (80 mL), filtrou-se a vácuo em funil de Büchner contendo celite e lavou-se com porções de éter etílico (3 x 50 mL). O solvente foi removido por meio de rotaevaporação e o composto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando como eluente hexano-acetato de etila (8:2). O rendimento da reação foi de 73 %.



EM (70 eV; m/z ; Abundância Relativa (%)): 241 (1); 213 (1); 187 (1); 169 (1); 156 (1); 141 (1); 123 (6); 112 (1); 101 (26); 97 (3); 85 (100); 69 (6); 67 (20); 55 (24); 41 (16).

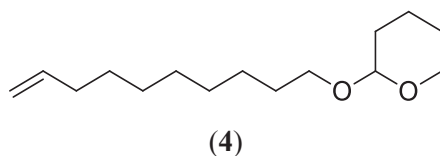
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 9,83-9,75 (t, $J = 1,89$ Hz, 1 H); 4,65-4,52 (t, $J = 3,65$ Hz, 1 H); 4,00-3,67 (m, 2 H); 3,60-3,31 (m, 2 H); 2,51-2,37 (td, $J_1 = 7,3$ Hz; $J_2 = 1,9$ Hz, 2 H); 1,93-1,48 (m, 10 H); 1,33 (s, 8 H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , ppm): 19,68; 22,02; 25,47; 26,14; 29,07; 29,24; 29,68; 30,75; 43,87; 62,34; 67,60; 98,84; 202,93.

IV (v Max, cm^{-1}): 2930; 2851; 2727; 1720; 1468; 1138; 1122; 1079; 1033.

3.8 Método de preparo do 2-(dec-9-en-1-iloxi)tetra hidro-2H-pirano (4)

Uma suspensão de brometo de metiltrifenilfosfônio (2,5 g, 7,02 mmol) em THF anidro (55 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. Em seguida, foi resfriada a -78 °C em banho de etanol e nitrogênio líquido, e adicionou-se lentamente *n*-butillítio (2,7 mL, 2,61 mol L⁻¹, 7,02 mmol). A temperatura da reação foi elevada de forma gradual até atingir a temperatura ambiente e agitou-se por mais 30 min. Após este período, a solução foi novamente resfriada a -78 °C e adicionou-se lentamente uma solução do aldeído **3** (1,32 g, 5,45 mmol) em THF anidro (15 mL). A temperatura da reação foi elevada de forma gradual à temperatura ambiente e manteve-se agitação por mais 12 h. Após este período foram adicionadas pequenas quantidades de uma solução saturada de cloreto de amônio (3 x 15 mL) e a solução resultante foi agitada por mais 15 min. A fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 30 mL), seca com sulfato de sódio anidro e o produto foi concentrado em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O produto foi purificado por meio de coluna cromatográfica utilizando como eluente hexano-acetato de etila (8:2). Rendimento de 72 %.



EM (70 eV; *m/z*; Abundância Relativa (%)): 239 (1); 167 (1); 154 (1); 138 (1); 115 (1); 101 (20); 97 (5); 85 (100); 67 (15); 55 (33); 41 (31).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS, ppm): 5,98-5,68 (m, 1 H); 5,09-5,01 (m, 1 H); 4,95-4,85 (m, 1 H); 4,65-4,52 (m, 1 H); 4,00-3,67 (m, 2 H); 3,60-3,00 (m, 2 H); 2,15-1,95 (q, J = 6,8 Hz, 2 H); 1,71-1,48 (m, 8 H); 1,33 (s, 8 H).

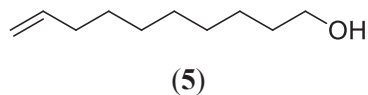
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃, ppm): 19,68; 25,49; 26,21; 28,89; 29,06; 29,41; 29,73; 30,77; 33,78; 62,32; 67,66; 98,82; 114,09; 139,19.

IV (ν Max, cm⁻¹): 2921; 2851; 1466; 1120; 1079; 1031.

3.9 Método de preparo do Dec-9-en-1-ol (5)

Em uma solução do composto **4** (0,96 g, 4,0 mmol) e metanol (20 mL) foi adicionado quantidade catalítica de *p*-TSA. A mistura foi agitada durante 4 h à temperatura ambiente. Em seguida, o metanol foi removido por meio de rotaevaporação e o concentrado foi diluído em éter etílico (20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃) (2 x 15 mL), solução saturada de cloreto de sódio (2 x 15 mL) e seca com sulfato de

sódio anidro. O solvente foi evaporado via rotaevaporação e o composto foi purificado por meio de coluna cromatográfica utilizando como fase móvel hexano-acetato de etila (8:2). O rendimento foi de 97 %.



EM (70 eV; m/z ; Abundância Relativa (%)): 138 (1); 128 (1); 123 (1); 109 (8); 99 (3); 95 (20); 86 (1); 81 (47); 79 (4); 68 (55); 67 (66); 56 (17); 55 (100); 44 (5); 41 (73).

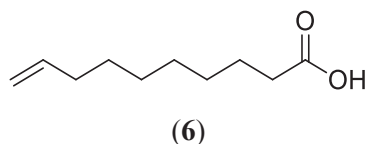
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 5,96-5,72 (m, 1 H); 5,10-5,02 (m, 1 H); 5,01-4,90 (m, 1 H); 3,72-3,61 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H); 2,14-1,98 (q, $J = 6,44$ Hz, 2 H); 1,70-1,50 (qt, $J = 6,6$ Hz, 4 H); 1,34 (s, 8 H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , ppm): 25,70; 28,88; 29,03; 29,35; 29,41; 32,75; 33,77; 63,01; 114,11; 139,17.

IV (v Max, cm^{-1}): 3259; 2919; 2851; 1643; 1472; 1460; 1067; 996.

3.10 Método de preparo do Ácido dec-9-enóico (6)

O álcool **5** (0,3 g, 1,94 mmol) foi dissolvido em acetona destilada (30 mL) e a solução foi resfriada a 0 °C. Em seguida, foi adicionado o Reagente de Jones até que a solução permanecesse de coloração laranja. A solução foi agitada durante 30 min e o solvente foi evaporado por meio de rotaevaporação. O produto foi diluído em acetato de etila (30 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 30 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido via rotaevaporação. O rendimento desta reação foi de 99 % e o produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação.



EM (70 eV; m/z ; Abundância Relativa (%)): 152 (5); 141 (1); 134 (1); 128 (1); 123 (10); 119 (1); 110 (25); 109 (6); 98 (6); 96 (17); 87 (8); 83 (27); 79 (5); 69 (67); 67 (20); 60 (30); 55 (100); 45 (21); 41 (82).

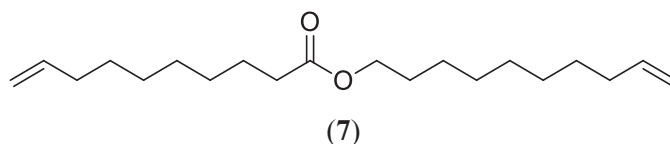
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm): 5,96-5,72 (m, 1 H); 5,10-5,04 (m, 1 H); 5,01-4,91 (m, 1 H); 2,45-2,32 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H); 2,15-2,00 (q, $J = 6,7$ Hz, 2 H); 1,75-1,57 (qt, $J = 6,8$ Hz, 2 H); 1,34 (s, 8 H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , ppm): 24,63; 28,82; 28,86; 28,98; 29,05; 33,72; 34,03; 114,19; 139,08; 179,95.

IV (v Max, cm^{-1}): 3042; 2923; 2848; 1702; 1446; 1337; 1306; 1267; 1230; 1194.

3.11 Método de preparo do Dec-9-enoato de dec-9-en-1-ila (7)

Em diclorometano (20 mL), foi adicionado o álcool **5** (0,3 g, 1,94 mmol), o ácido carboxílico **6** (0,32 g, 1,90 mmol) e 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (0,2 g, 1,30 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 18 h. A reação foi lavada com água (3 x 15 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido via rotaevaporação e o produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando como fase móvel hexano-acetato de etila (9:1). O rendimento desta etapa foi de 98 %.



EM (70 eV; m/z ; Abundância Relativa (%)): 308 (1); 290 (1); 265 (1); 251 (1); 223 (1); 207 (1); 171 (2); 153 (7); 135 (11); 110 (20); 96 (41); 83 (46); 69 (52); 55 (100); 41 (52).

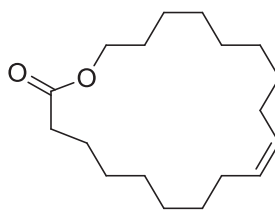
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm): 6,00-5,69 (m, 2 H); 5,13-4,85 (m, 4 H); 4,16-4,01 (t, J = 6,9 Hz, 2 H); 2,41-2,26 (t, J = 7,6 Hz, 2 H); 2,14-1,99 (q, J = 6,6 Hz, 4 H); 1,77-1,55 (m, 6 H); 1,25 (s, 16 H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , ppm): 24,97; 25,89; 28,62; 28,82; 28,87; 29,01; 29,07; 29,16; 29,32; 33,74; 34,36; 35,28; 39,03; 44,83; 64,36; 106,55; 114,15; 139,09; 149,30; 173,95.

IV (v Max, cm^{-1}): 2921; 2851; 1734; 1643; 1471; 1461; 1379; 1334; 1257; 1216; 1187.

3.12 Método de preparo do (Z)-oxaciclononadec-9-enona (8)

A uma solução do éster **7** (0,57 g, 1,8 mmol) em diclorometano anidro degaseificado (10 mL) foi adicionado Catalisador de Grubbs de segunda geração ((1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-midazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(tricilohexilfosfina) rutênio (3 mg, 0,003 mmol). A mistura foi mantida em refluxo durante 6 h. Em seguida, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica utilizando como eluente hexano-acetato de etila (9:1). Rendimento 21 %.



(8)

EM (70 eV; m/z ; Abundância Relativa (%)): 280 (5); 262 (4); 224 (2); 207 (2); 163 (3); 150 (6); 135 (10); 123 (17); 109 (28); 96 (78); 82 (100); 67 (86); 55 (75); 41 (57).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm): 5,53-5,26 (m, 2 H); 4,24-3,99 (m, 2 H); 2,43-2,25 (m, 2 H); 2,17-1,93 (m, 4 H); 1,78-1,55 (m, 4 H); 1,35 (s, 18 H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , ppm): 25,31; 25,89; 26,32; 27,10; 27,77; 28,09; 28,63; 28,81; 29,12; 29,64; 32,13; 32,56; 34,39; 34,99; 64,28; 130,31; 130,79; 173,94.

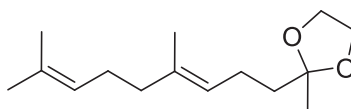
IV (ν_{Max} , cm^{-1}): 3002; 2926; 2852; 1734; 1465; 1342; 1234; 1169; 1110; 1080.

3.13 Separação dos isômeros (*E*) e (*Z*) da 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (Geranilacetona)

Para a separação dos isômeros da geranilacetona, mistura comercial, incorporou-se nitrato de prata em sílica gel (LAWRENCE, B. M. 1968). Para isso, nitrato de prata (5,50 g, 32,3 mmol) foi dissolvido em 30 mL de água e então misturados a 50,0 g de sílica gel. A mistura resultante foi seca a 150 °C durante 2 h. Para a separação, utilizou-se coluna cromatográfica com eluente hexano-acetato de etila em uma proporção de 97:3.

3.14 Método de preparo do 2-(4,8-dimetilnona-3,7-dienil)-2-metil-1,3-dioxalano (39)

Em um balão de 100 mL, equipado com Dean-Stark e condensador de refluxo, adicionou-se 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (geranilacetona) (38) (2 g, 10,3 mmol), etileno glicol (0,9 g, 15,4 mmol), Amberlyst-15[®] (0,022 g, 1,83 mmol $-\text{SO}_3\text{H/g}$ de resina) utilizado como catalisador e 10 mL de benzeno. O sistema foi aquecido a 100 °C sobre agitação magnética e atmosfera de argônio durante 12 h. O sistema foi então resfriado à temperatura ambiente, adicionou-se 100 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seco com sulfato de sódio anidro e o solvente foi retirado em evaporador rotatório. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando-se como eluente hexano-acetato de etila (9:1). Rendimento de 99 %.



(39)

EM (70 eV; m/z ; abundância relativa (%)): 238 (1); 223 (3); 195 (3); 179 (1); 176 (9); 161 (9); 136 (19); 133 (4); 115 (7); 107 (23); 93 (7); 87 (100); 69 (29); 67 (8); 55 (5); 43 (73).

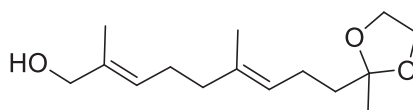
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): δ 1,36 (s, 3 H); 1,63 (s, 6 H); 1,67-1,74 (t, $J = 4,9$ Hz, 3 H); 1,94-2,23 (m, 4 H); 3,85-4,09 (m, 4 H); 5,04-5,25 (m, 2 H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 15,91; 17,66; 22,64; 23,79; 25,67; 26,68; 39,07; 39,65; 64,63; 109,93; 123,92; 124,32; 131,28; 135,19.

IV (ν_{Max} , cm^{-1}): 2977; 2928; 2878; 1448; 1376; 1253; 1219; 1137; 1057.

3.15 Método de preparo do 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxalan-2-il)-nona-2,6-dien-1-ol (40)

Uma solução contendo dióxido de selênio (1,15 g, 10 mmol), solução de *terc*-butil hidroperóxido (10 mL, 3 mol L^{-1} em diclorometano) e diclorometano (25 mL) foi resfriada a 0 °C e agitada durante 30 min. Uma solução do cetol **39** (2,0 g, 8,4 mmol) e diclorometano (2 mL) foi adicionada lentamente à primeira mistura preparada. A solução resultante foi agitada por 4 h a 0 °C. Adicionou-se então 100 mL de acetato de etila e lavou-se sucessivamente com água destilada (50 mL), solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada (50 mL), água destilada (50 mL) e solução aquosa de cloreto de sódio saturada (50 mL). A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e o solvente foi retirado por meio de rota evaporação sob pressão reduzida. A purificação foi realizada através de coluna cromatográfica utilizando-se como eluente hexano-acetato de etila (7:3). O produto foi obtido com 57 % de rendimento.



(40)

EM (70 eV; m/z ; abundância relativa (%)): 254 (1); 239 (1); 221 (1); 207 (1); 195 (2); 185 (1); 174 (4); 159 (3); 134 (3); 119 (2); 107 (15); 106 (4); 87 (100); 81 (5); 67 (6); 55 (5); 43 (53).

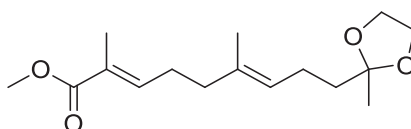
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS ppm): 1,33 (s, 3 H); 1,58-1,75 (m, 10 H); 1,99-2,27 (m, 4 H); 3,88-4,05 (m, 6 H); 5,02-5,19 (m, 1 H); 5,32-5,47 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , ppm): 13,65; 15,88; 17,96; 22,25; 22,60; 23,79; 25,86; 26,10; 34,15; 38,69; 39,00; 39,21; 64,62; 68,90; 109,93; 120,17; 124,26; 125,75; 125,91; 134,72.

IV (ν Max, cm^{-1}): 3282; 2963; 2927; 2873; 1723; 1450; 1377; 1253; 1221; 1137; 1058.

3.16 Método de preparo do 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)nona-2,6-dienoato de metila (41)

Na primeira etapa da reação, foi adicionado o álcool **40** (0,5 g, 1,97 mmol), dióxido de manganês ativado (0,513 g, 5,70 mmol) e diclorometano (15 mL). A mistura foi refluxada por 4 h. Em seguida filtrou-se a mistura e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Em uma segunda etapa, adicionou-se cianeto de sódio (0,48 g, 9,8 mmol) ao produto obtido, MnO_2 ativado (1,70 g, 19,7 mmol), ácido acético (0,17 mL, 2,9 mmol) e metanol (25 mL). A mistura foi agitada durante 12 h, filtrada e o solvente foi retirado em evaporador rotatório. O produto foi purificado por meio de coluna cromatográfica, utilizando como eluente hexano-acetato de etila (9:1). O rendimento foi de 91 %.



(41)

EM (70 eV; m/z ; abundância relativa (%)): 282 (1); 267 (3); 251 (2); 237 (1) 220 (2); 195 (5); 180 (4); 161 (4); 148 (3); 133 (3); 121 (6); 107 (8); 87 (100); 81 (4); 67 (3); 59 (5); 43 (35).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 1,35 (s, 3H); 1,60-1,73 (m, 5 H); 1,83-1,88 (m, 2 H); 2,04-2,18 (m, 4 H); 2,37-2,22 (m, 2 H); 3,75 (s, 3 H); 3,92-4,02 (m, 5 H); 5,10-5,25 (t, $J = 6,5$ Hz, 1 H); 6,69-6,84 (m, 1 H).

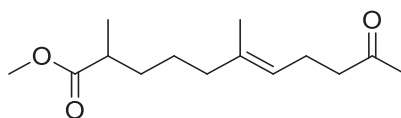
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , ppm): 12,37; 15,87; 22,62; 23,81; 27,24; 38,15; 38,96; 51,64; 64,64; 109,85; 124,84; 134,05; 142,20; 168,87.

IV (ν Max, cm^{-1}): 2982; 2958; 2891; 1710; 1451; 1365; 1238; 1129; 1055.

3.17 Método de preparo do 2,6-dimetil-10-oxoundec-6-enoato de Metila (42)

Em um balão de fundo redondo adicionou-se o éster **41** (0,550 g, 1,95 mmol), metanol anidro (20 mL) e a solução foi agitada a 0 °C. À solução resfriada foi adicionado magnésio em aparas (0,2 g, 8,23 mmol) e a agitação foi mantida por 12 h em temperatura ambiente. À fase orgânica, foram adicionados 100 mL de solução saturada de cloreto de amônio e agitou-se magneticamente durante 1 hora. O solvente foi evaporado em rota evaporador e adicionou-se 100 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado por meio de rota evaporação sob

pressão reduzida. O composto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente hexano-acetato de etila (9:1). Rendimento 99 %.



(42)

EM (70 eV; m/z ; abundância relativa (%)): 240 (1); 222 (15); 209 (5); 182 (15); 165 (6); 150 (20); 135 (24); 123 (37); 108 (31); 95 (85); 88 (99); 69 (17); 67 (30); 55 (28); 43 (100).

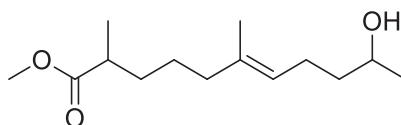
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 1,06-1,13 (m, 3 H); 1,34 (s, 4 H); 1,52-1,63 (m, 2 H); 1,86-2,03 (m, 3 H); 2,08 (s, 3 H); 2,16-2,28 (m, 2 H); 2,34-2,48 (m, 3 H); 3,61 (s, 3 H); 4,96-5,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , ppm): 22,13; 22,33; 23,12; 25,26; 25,37; 29,78; 31,35; 33,19; 33,47; 39,24; 43,59; 43,78; 51,31; 122,76; 123,46; 135,88; 136,07; 177,10; 208,57.

IV (ν Max, cm^{-1}): 2971; 2938; 2877; 1734; 1461; 1377; 1257; 1201; 1156; 1059.

3.18 Método de preparo do 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enoato de metila (43)

Ao ceto-éster **42** (0,47 g, 1,95 mmol) foi adicionado etanol (10 mL) a 0 °C e adicionou-se borohidreto de sódio (0,3 g, 7,93 mmol) em 3 vezes de 0,1 g. A solução foi agitada por 3 h a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado por meio de rota evaporação sob pressão reduzida. Adicionou-se então acetato de etila (50 mL) e lavou-se a fase orgânica com 3 porções de 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio. O composto foi utilizado na próxima etapa sem purificação. O rendimento foi de 97 %.



(43)

EM (70 eV; m/z ; abundância relativa (%)): 242 (2); 224 (8); 210 (2); 192 (7); 177 (6); 163 (6); 149 (20); 136 (21); 126 (43); 122 (22); 109 (60); 95 (100); 88 (97); 69 (36); 67 (60); 55 (48); 41 (30).

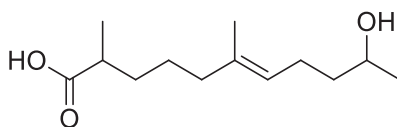
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 1,11-1,22 (m, 6 H); 1,35-1,62 (m, 9 H); 1,91-2,15 (m, 4 H); 2,37-2,51 (m, 1 H); 3,66 (s, 3 H); 3,75-3,91 (m, 1 H); 5,07-5,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 1 H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , ppm): 15,77; 17,05; 23,42; 24,31; 25,39; 33,29; 39,13; 39,39; 51,43; 67,94; 124,18; 135,28; 177,28.

IV (v Max, cm^{-1}): 3290; 2968; 2932; 2859; 1735; 1460; 1374; 1201; 1157; 1129; 1081.

3.19 Método de preparo do Ácido 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enóico (**44**)

Ao hidróxi-éster **43** (0,47 g, 1,94 mmol), adicionou-se água destilada (10 mL), metanol (1 mL) e hidróxido de sódio (0,30 g, 7,5 mmol). A reação foi agitada com barra magnética durante 12 h a temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado solução de ácido clorídrico (0,1 mol L^{-1}) até atingir o pH 3. O composto foi extraído com acetato de etila (50 mL) e o solvente foi evaporado por meio de rota evaporação sob pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica, utilizando com eluente hexano acetato (8:2). Rendimento de 90 %.



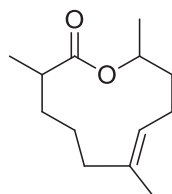
(**44**)

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 1,05-1,15 (m, 3 H); 1,18-1,22 (m, 3 H); 1,28 (s, 2 H); 1,60 (s, 3 H); 1,92-2,16 (m, 5 H); 2,26-2,48 (m, 1 H); 3,73-3,92 (m, 1 H); 4,37-4,62 (s, 4 H); 5,09-5,23 (m, 1 H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 14,1; 15,7; 16,8; 20,8; 23,1; 23,3; 24,2; 25,2; 25,4; 29,6; 31,4; 32,9; 33,3; 38,9; 39,2; 68,0; 124,2.

3.20 Método de preparo do 2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona (**45**)

Uma mistura de 2,2'-ditiodipiridina (0,10 g, 0,5 mmol) e trifenilfosfina (0,13 g, 0,5 mmol) foi dissolvida em tolueno anidro (1 mL) sob atmosfera de argônio. Foi adicionado então o hidróxi-ácido **44** (0,10 g, 0,44 mmol), e a solução foi agitada durante 5 h à temperatura ambiente. Em seguida, diluiu-se a solução com tolueno anidro (4,4 mL) para que a concentração da solução ficasse 0,1 mol L^{-1} . Esta solução foi adicionada a 100 mL de tolueno anidro em refluxo durante um período de 10 h por meio de um funil de adição. Após o término desta adição, manteve-se a solução sob refluxo por mais 10 h. A solução foi então resfriada à temperatura ambiente e o solvente foi retirado utilizando um evaporador rotatório sob pressão reduzida. Rendimento de 17 %.



(45)

EM (70 eV; m/z ; abundância relativa (%)): 210 (14); 192 (6); 168 (8); 149 (9); 136 (8); 126 (21); 109 (31); 95 (100); 85 (63); 81 (45); 67 (72); 55 (46); 53 (20); 41 (48).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm): 0,82-0,94 (m, 2 H); 1,02-1,30 (m, 10 H); 1,50-1,83 (m, 6 H); 1,91-2,52 (m, 2 H); 4,83-5,01 (m, 1 H); 5,03-5,23 (m, 1 H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , ppm): 15,19; 21,08; 21,74; 26,39; 29,56; 31,16; 34,34; 38,82; 39,23; 39,81; 43,90; 71,23; 125,33; 133,34; 175,79.

IV (ν Max, cm^{-1}): 2968; 2936; 2857; 1722; 1451; 1375; 1279; 1253; 1187; 1087; 1057; 1024; 967.

3.21 Derivatização com BSA (*N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida)

Ao hidróxi ácido **7** (1mg, 4,4 μmol) foi adicionado hexano (1 mL) e *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) (5,4 μL , 21,9 μmol). A solução foi agitada durante 30 min a 70 °C. O produto foi analisado sem purificação.

3.22 Método de preparo do 10-acetoxi-2,6-dimetilundec-6-enoato de metila

Ao hidróxi éster **43** (0,05 g, 0,2 mmol) foi adicionado anidrido acético (0,2 g, 2,0 mmol) e piridina (0,08 g, 1 mmol). A solução resultante foi agitada com uma barra magnética durante 2 h a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se acetato de etila (30 mL), lavou-se a reação uma vez com solução de sulfato de cobre (30 mL, 0,1 mol L^{-1}) e uma vez com solução saturada de bicarbonato de sódio (30 mL). O solvente foi removido por meio de rota evaporação sob pressão reduzida e o composto foi analisado sem purificação.

3.23 Resolução Cinética Enzimática

A resolução cinética enzimática do hidróxi éster **43** (0,1 g, 0,4 mmol) foi realizada com lipase de *Candida antarctica* - fração B (CAL-B) (0,04 g), hexano (1 mL) e acetato de vinila (0,16 g, 1,73 mmol). A solução foi agitada durante 3 h a 32 °C. Em seguida, filtrou-se em papel de filtro e lavou-se uma vez a fase orgânica com água (50 mL) e uma vez com solução saturada

de cloreto de sódio (50 mL). O solvente foi retirado utilizando um evaporador rotatório sob pressão reduzida e o composto foi purificado por meio de coluna cromatográfica utilizando como eluente hexano-acetato de etila (9:1).

*3.24 Procedimento para extração dos compostos produzidos pelas lagartas da espécie *Anagasta kuehniella**

As excreções das larvas (*frass*) da espécie *Anagasta kuehniella* foram coletadas a partir das bandejas de criação. Os compostos foram extraídos do *frass* por imersão deste em éter etílico durante 30 min. A mistura foi filtrada e o extrato resultante foi analisado em CG-EM.

*3.25 Procedimento para extração dos compostos produzidos pela glândula odorífica de machos da espécie *Heliconius erato* Phyllis*

As glândulas odoríficas dos indivíduos machos da espécie *Heliconius erato* Phyllis foram dissecadas e, em seguida, foram imersas separadamente em 50 µL de hexano durante 24 h. Os extratos obtidos foram analisados em CG-EM e CG-EAG.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Identificação do Cairomônio produzido por *Anagasta kuehniella*

Para o estudo de identificação do cairomônio produzido pela espécie *A. kuehniella*, realizou-se a lavagem com hexano do *frass* produzido pelas lagartas desta espécie. O extrato resultante foi fracionado com diferentes proporções de hexano e éter etílico. As frações foram testadas em um olfatômetro de quatro vias e observou-se que o parasitoide *H. hebetor* foi atraído pela fração hexano:éter etílico (95:5). Esta fração foi analisada por CG-EM, a qual apresentava um único composto (Figura 9), o qual possivelmente era o cairomônio produzido por *A. kuehniella*.

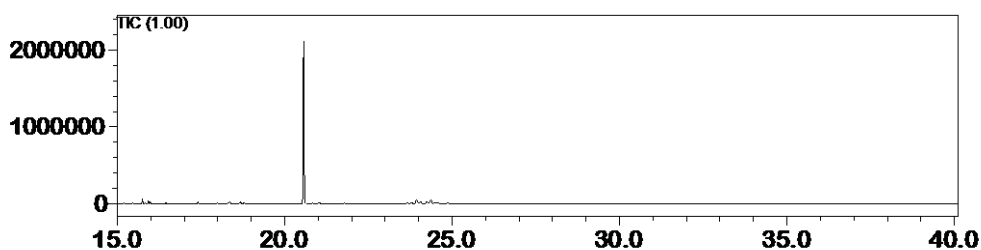


Figura 9: Análise de CG da fração bioativa contendo o cairomônio produzido pela espécie *Anagasta kuehniella*.

O composto foi analisado por espectroscopia na região do infravermelho (CG-IVTR) e por espectrometria de massas. No espectro no infravermelho do composto natural (Figura 10), observou-se a presença de uma banda intensa em 1733 cm^{-1} , característico de grupamento éster. Ainda foi observada uma banda de baixa intensidade em 3002 cm^{-1} , referente ao estiramento de uma ligação carbono-hidrogênio vinílico com geometria Z.

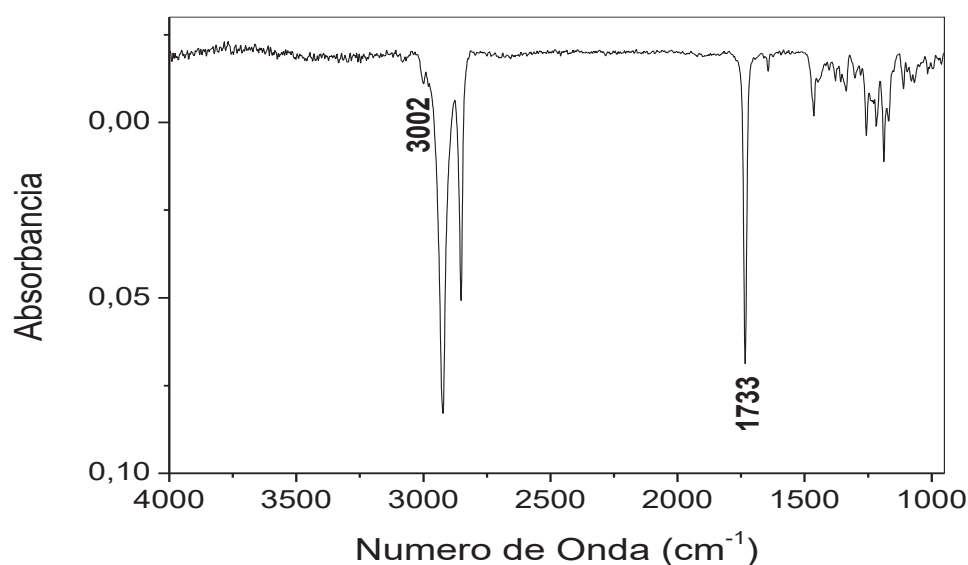


Figura 10: Espectro na região do Infravermelho do composto produzido pela espécie *Anagasta kuehniella*.

Analizando o espectro de massas do composto natural (Figura 11), verificou-se a existência de um íon molecular com m/z 280, sendo $C_{18}H_{32}O_2$ uma possível fórmula molecular. Desta forma, o índice de deficiência de hidrogênio para esta estrutura seria igual a 3, sugerindo que além de um grupo carboxila e de uma ligação dupla carbono-carbono, trata-se de uma molécula cíclica.

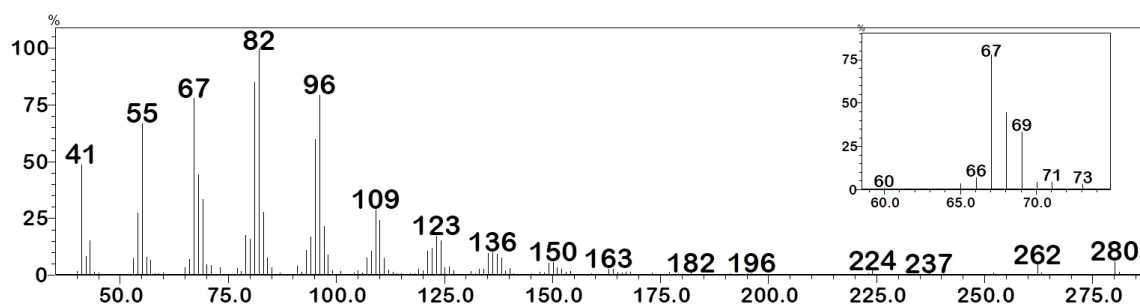
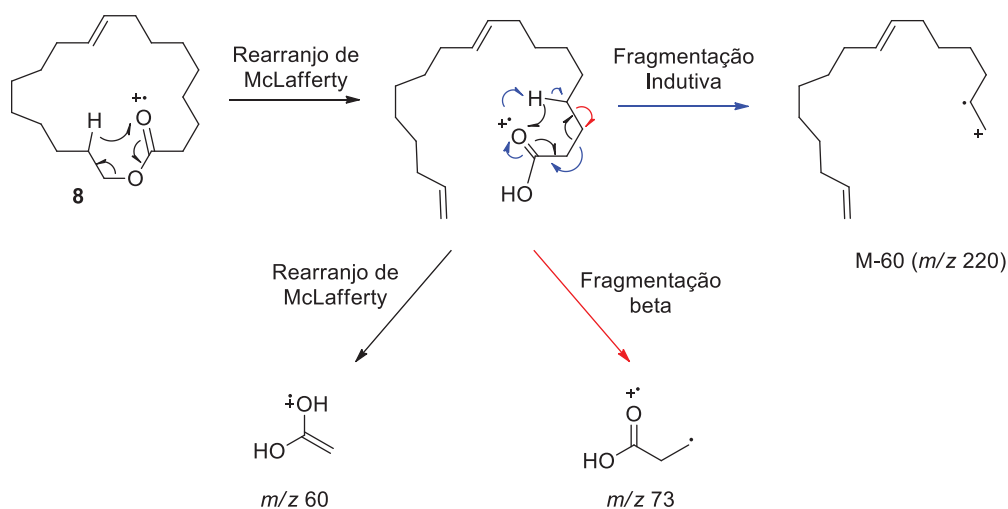


Figura 11: Espectro de massas do composto produzido pela espécie *Anagasta kuehniella*.

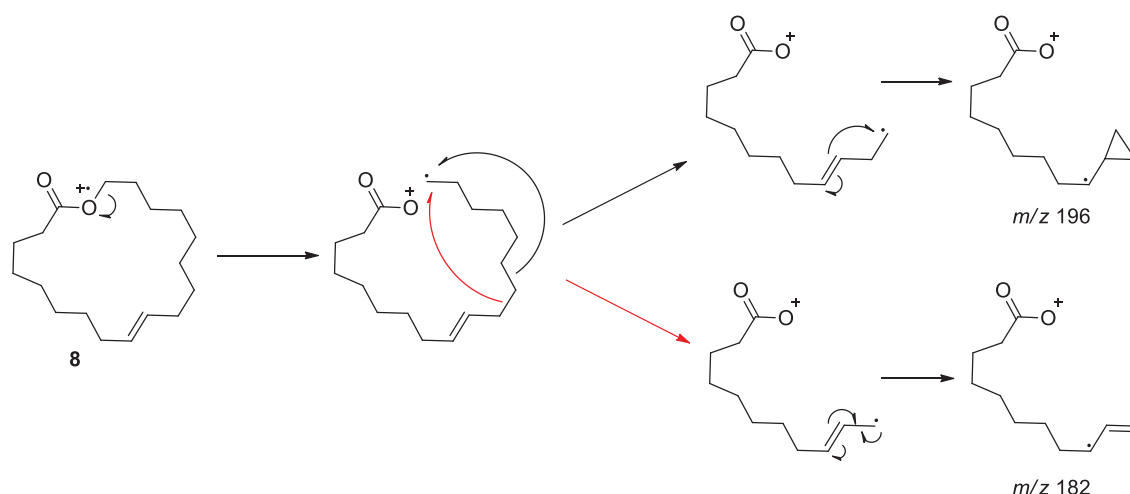
Segundo Schulz e seus colaboradores (SCHULZ, S. *et. al.* 2017), um macrolídeo pode ser identificado por alguns íons característicos, como m/z 60, referente a um grupo $C_2O_2H_4$ após dois rearranjos de McLafferty seguidos. O fragmento M-60 (m/z 220) é observado a partir de uma fragmentação indutiva. O fragmento m/z 73 também é característico de macrolídeos, o qual

representa um grupo $C_3O_2H_5$, resultado de um rearranjo de McLafferty seguido de uma fragmentação beta. Os mecanismos para formação destes fragmentos são mostrados no Esquema 5.



Esquema 5: Fragmentações características de macrolídeos.

Ainda por meio do espectro de massas, é possível determinar a posição da insaturação no anel. Inicialmente forma-se um radical distônico a partir da clivagem da ligação carbono-oxigênio, seguida da perda de um fragmento C_8H_{16} para formar o íon alílico com m/z 182. A partir do radical distônico ainda é possível a perda de um fragmento C_7H_{14} , levando a formação de um radical homoalílico, com m/z 196. Estas fragmentações são apresentadas no Esquema 6.



Esquema 6: Fragmentação para determinação da posição da insaturação no macrolídeo.

Para a confirmação da posição da insaturação presente no macrolídeo, o composto natural foi derivatizado com dissulfeto de dimetila (DMDS). A derivatização com DMDS é o método

mais recomendado para a determinação da posição de ligações duplas carbono-carbono, especialmente em compostos monoinsaturados. A análise do produto da reação em CG-EM gera fragmentos que caracterizam a posição da ligação dupla do composto, por meio da clivagem da ligação carbono-carbono entre dois tioéteres. O espectro de massas do composto natural derivatizado com DMDS é mostrado na Figura 12.

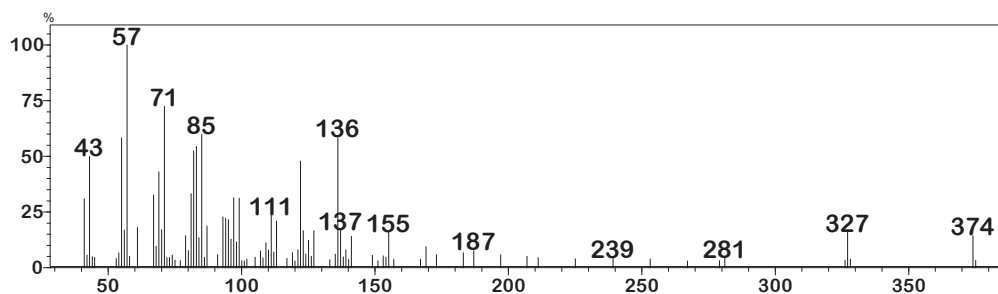
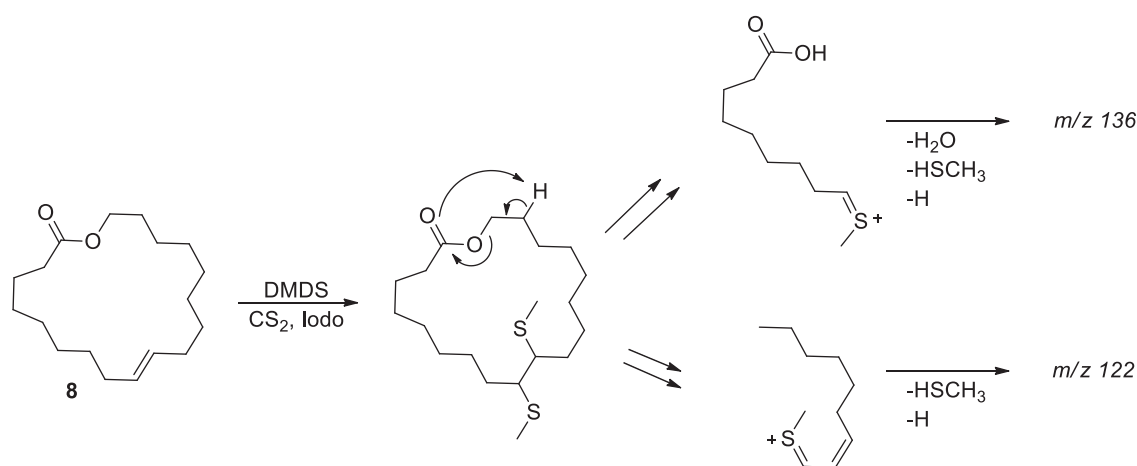


Figura 12: Espectro de massas do composto natural produzido por *A. kuehniella* derivatizado com DMDS.

Observa-se a presença de um fragmento intenso com m/z 136 e outro com m/z 122, os quais resultam da fragmentação mostrada no Esquema 7.

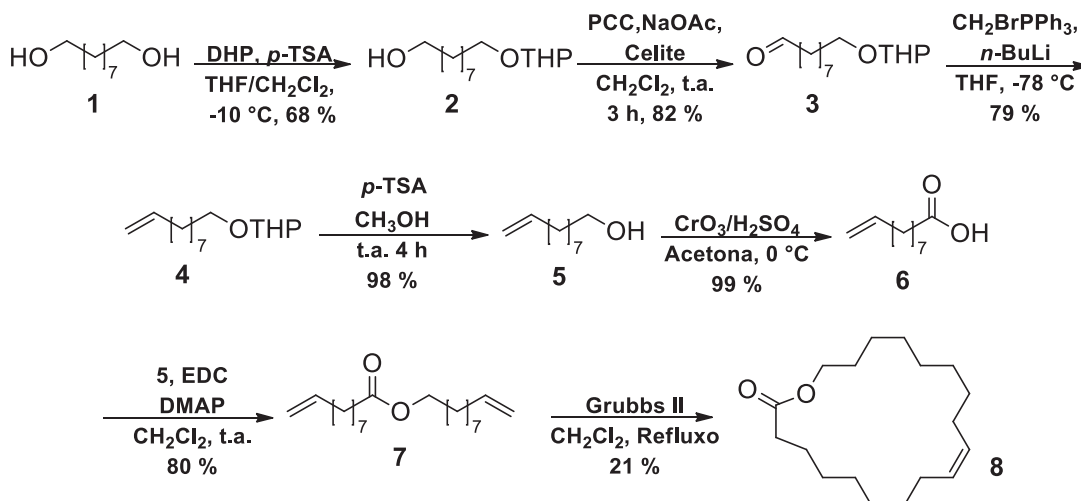


Esquema 7: Fragmentação proposta para o composto natural produzido por *A. kuehniella* derivatizado com DMDS

Desta forma, concluiu-se que a insaturação presente no macrolídeo encontra-se na posição 9, e sugeriu-se que o cairomônio produzido por *Anagasta kuehniella* é o (*Z*)-oxaciclonoicadec-9-enona.

4.2 Síntese do composto (Z)-oxaciclononadec-9-enona

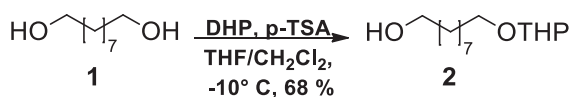
Para confirmar a estrutura do composto produzido pelas lagartas da espécie *A. kuehniella*, foi realizada a síntese do macrolídeo (Z)-oxaciclononadec-9-enona. Para isso, foi desenvolvida a seguinte rota sintética (Esquema 8).



Esquema 8: Rota sintética desenvolvida para a síntese do composto (Z)-oxaciclononadec-9-enona.

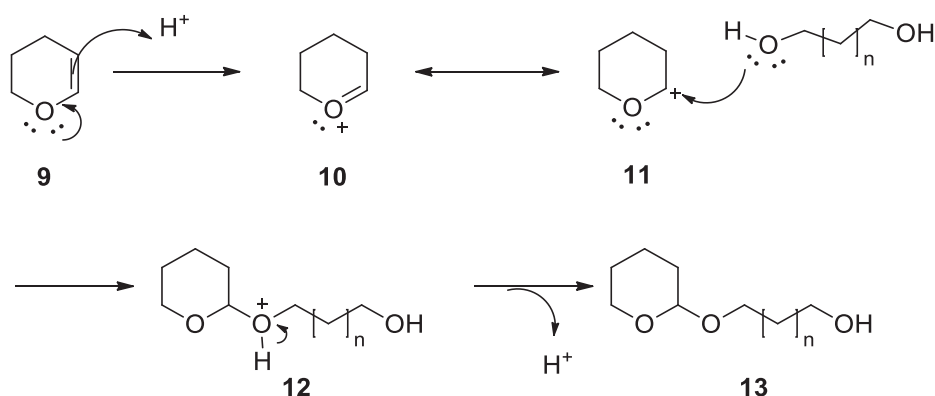
A rota sintética utiliza 1,9-nonanodiol (**1**) como reagente de partida. Em seguida, um de seus grupos hidroxila foi protegido com DHP, formando **2**. O álcool então foi oxidado com PCC para o respectivo aldeído **3**. Por meio de uma reação de Wittig, foi adicionado um átomo de carbono à cadeia e uma ligação dupla carbono-carbono terminal foi formada (**4**). O grupo hidroxila foi então desprotegido, levando ao álcool **5**. Parte deste álcool foi oxidado com reagente de Jones, levando ao ácido carboxílico **6**. A esterificação dos intermediários **5** e **6**, utilizando EDC e DMAP como catalisadores levou à formação do éster **7**. Por fim, uma reação de metátese promovida pelo catalisador de Grubbs de segunda geração levou ao macrolídeo **8**.

Grupos protetores possuem um importante e indispensável papel na síntese de moléculas multifuncionais. Os grupamentos hidroxila presentes em **1** são grupamentos funcionais muito reativos, e na presença de oxidantes são facilmente atacados. Diante disso, um dos grupamentos hidroxila do 1,9-nonanodiol foi protegido utilizando-se 2,3-diidro-2H-pirano (DHP) (Esquema 9).



Esquema 9: Preparação do álcool **2**.

Esta reação é catalisada por ácido, geralmente pelo ácido *p*-toluenossulfônico. O mecanismo para a reação de proteção é mostrado no Esquema 10 (KUMAR, B. *et. al.* 2014).



Esquema 10: Mecanismo para reação de proteção de grupos hidroxila com DHP.

A partir do espectro de massas de **2** (Figura 13), observa-se o pico base em m/z 85, referente ao grupo protetor THP e o íon molecular M^+ de baixa intensidade com m/z 243, representando a perda de um átomo de hidrogênio por **2**. Ainda observa-se um fragmento com m/z 226 ($M-18$), o qual mostra a perda de água, característico para álcoois.

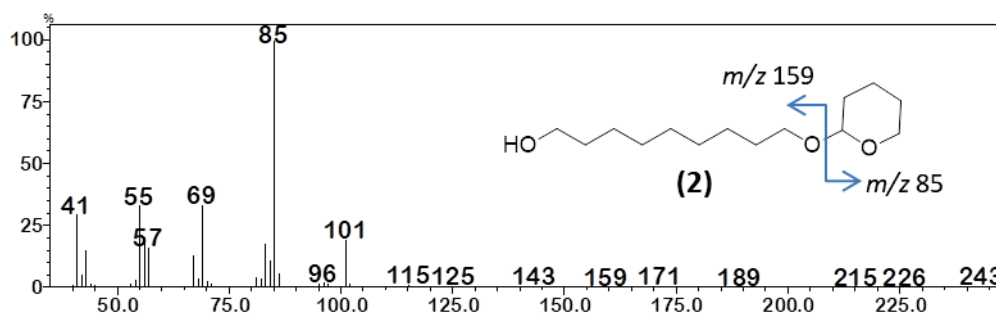


Figura 13: Espectro de massas do composto 9-((tetra hidro-2H-piran-2-il)oxi)nonan-1-ol (**2**).

No espectro de RMN de ¹H de **2** (Figura 14), destaca-se a presença de um tripleto, entre 4,54 e 4,63 ppm, integrando para um hidrogênio, referente ao hidrogênio cetálico do grupamento THP.

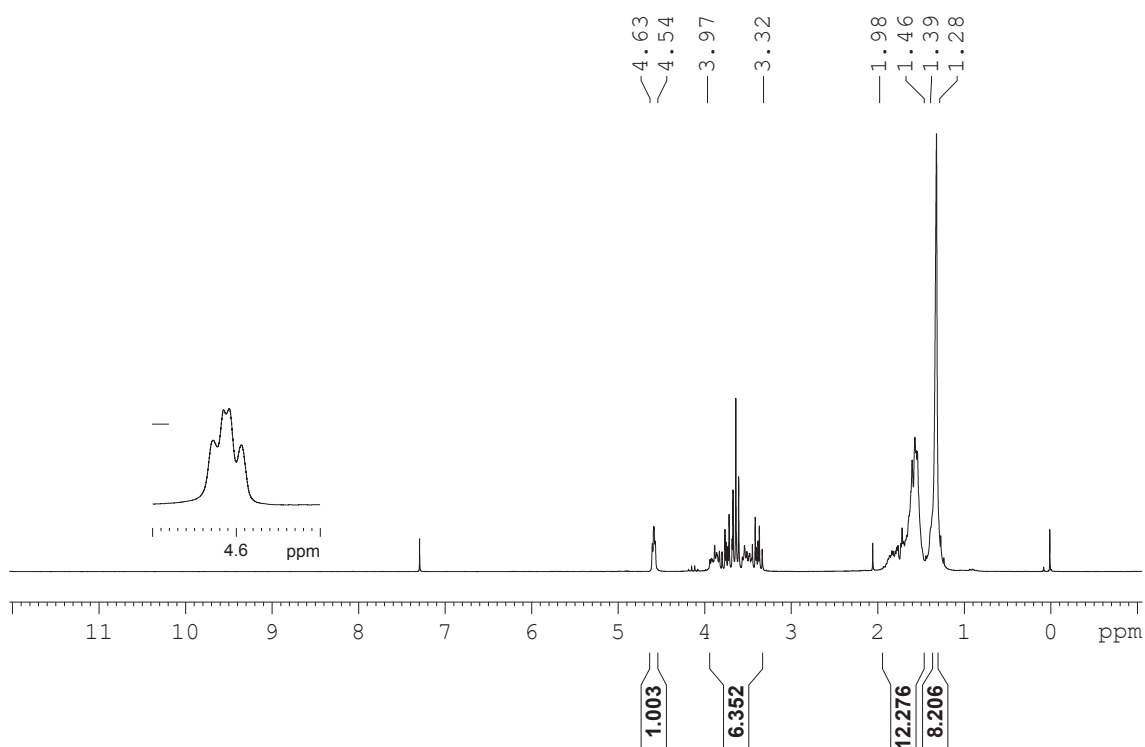


Figura 14: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto 9-((tetra hidro-2H-piran-2-il)oxi)nonan-1-ol (**2**).

O produto ainda pode ser caracterizado pelo espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15). O carbono cetálico apresenta um sinal em 98,8 ppm; o carbono carbinólico é representado pelo sinal em 67,6 ppm. Os sinais em 62,2 e 62,8 ppm representam os dois átomos de carbono dos grupos metilênicos ligados diretamente aos átomos de oxigênio.

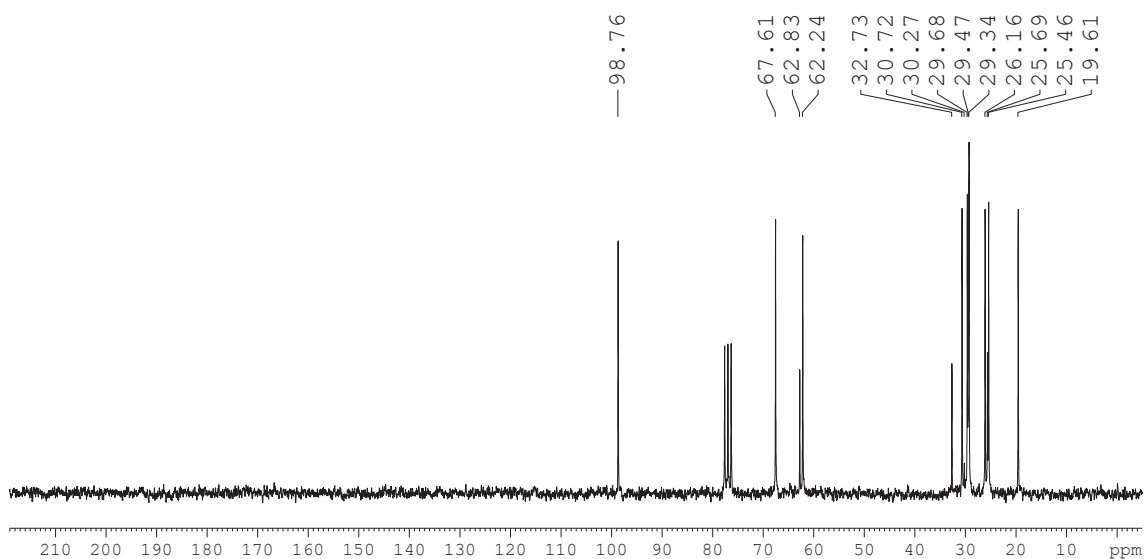
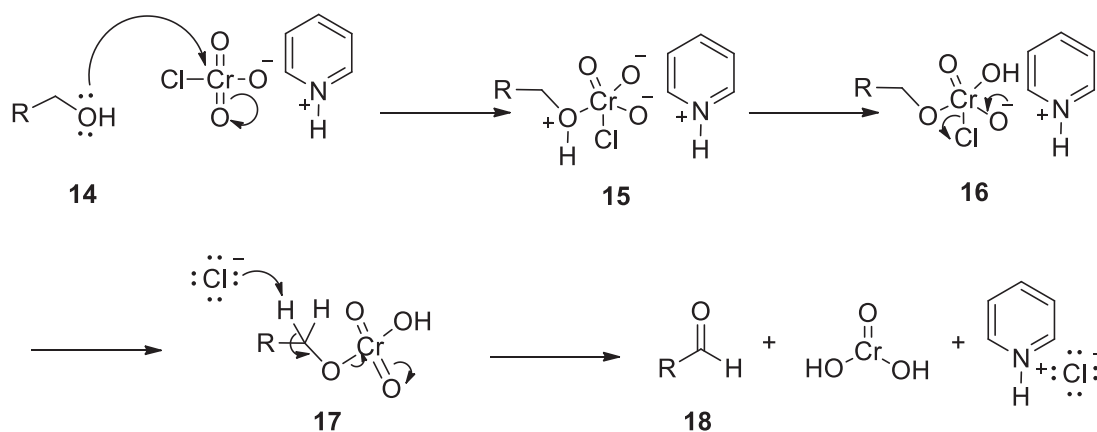


Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 9-((tetra hidro-2H-piran-2-il)oxi)nonan-1-ol (**2**).

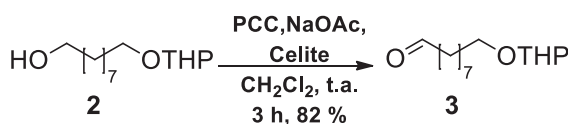
Com um dos grupamentos hidroxila protegido com THP, a próxima etapa consiste na oxidação do álcool em seu aldeído correspondente utilizando clorocromato de piridínio (PCC). Este oxida com alta eficiência uma grande variedade de álcoois para compostos carbonílicos (COREY, E. J.; SUGGS, W. 1975). Evidências cinéticas mostram que a oxidação de álcoois por PCC ocorre por meio de um intermediário éster cromato, o qual leva ao aldeído ou cetona (AGARWAL, S. *et. al.* 1990). O mecanismo para esta reação é apresentado no Esquema 11.



Esquema 11: Mecanismo de oxidação de álcoois a aldeído utilizando PCC.

Durante a oxidação com PCC, sais de cromo são formados, os quais podem interferir na separação e purificação do produto. Assim, durante a reação frequentemente são usadas partículas sólidas formadas por material inorgânico, tal como sílica gel, Celite, sulfato de magnésio, entre outros. Os sais de cromo formados depositam-se então sobre o material inorgânico e podem ser facilmente removidos por meio de filtração (TOJO, G.; FERNANDEZ, M. 2006).

A síntese do aldeído **3** (Esquema 12) pode ser confirmada por meio do espectro na região do infravermelho (Figura 16), o qual apresenta uma banda intensa em 1720 cm^{-1} , referente ao estiramento do grupo carbonila.



Esquema 12: Preparação do aldeído **3**.

O estiramento do hidrogênio do grupo aldeído pode ser verificado em um par de bandas, uma entre 2860 e 2800 cm^{-1} e a outra entre 2760 e 2700 cm^{-1} . Porém a banda de energia mais

alta normalmente sobrepõe-se com outras bandas de estiramento de ligações carbono-hidrogênio (PAVIA, D. L. *et. al.* 2010). No espectro na região do infravermelho de **3**, verifica-se apenas a banda de menor energia, em 2727 cm^{-1} . A deformação angular do grupo aldeído é caracterizada por uma banda fraca em 1386 cm^{-1} (SMITH, B. C. 1998). Grupos metilênicos normalmente absorvem energia com mais intensidade quando estão ligados diretamente a um grupo carbonila, o que pode ser observado por meio da banda em 1468 cm^{-1} , a qual deve-se à vibração do tipo dobramento (PAVIA, D. L. *et. al.* 2010).

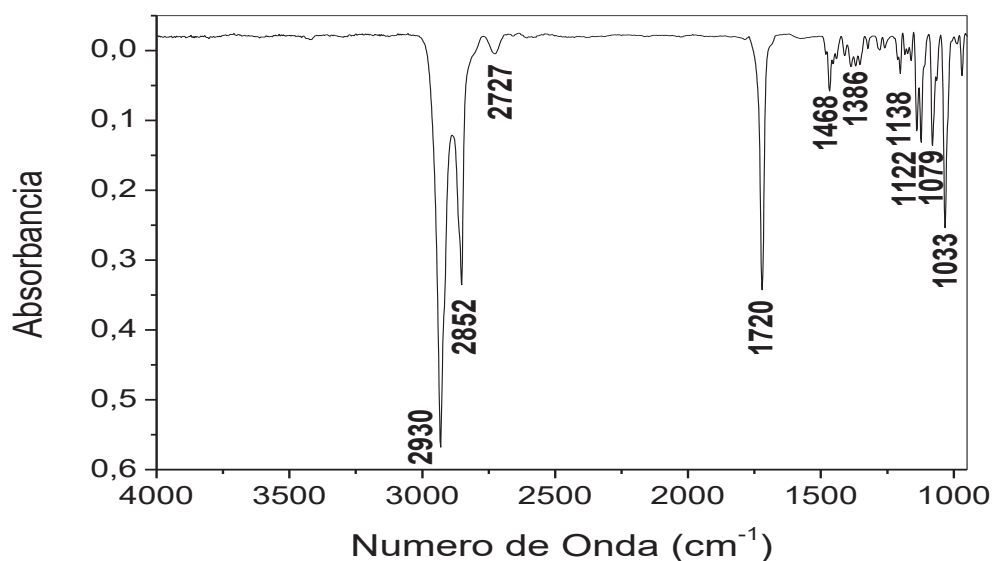


Figura 16: Espectro na região do Infravermelho do composto 9-((tetra hidro-2H-piran-2-il)oxi)nonanal (**3**).

No espectro de RMN de ^1H de **3** (Figura 17), destaca-se a presença de um triplete 9,8 ppm, com integração para um hidrogênio. Sinais nesta região são característicos de aldeídos.

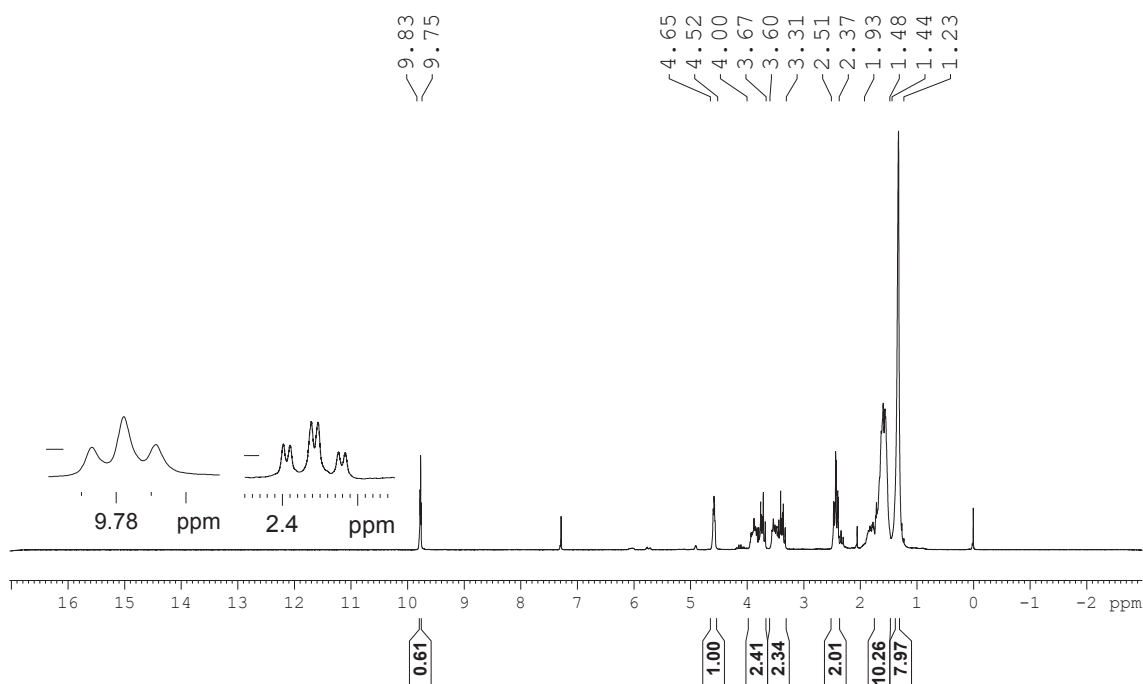
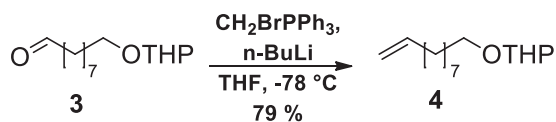


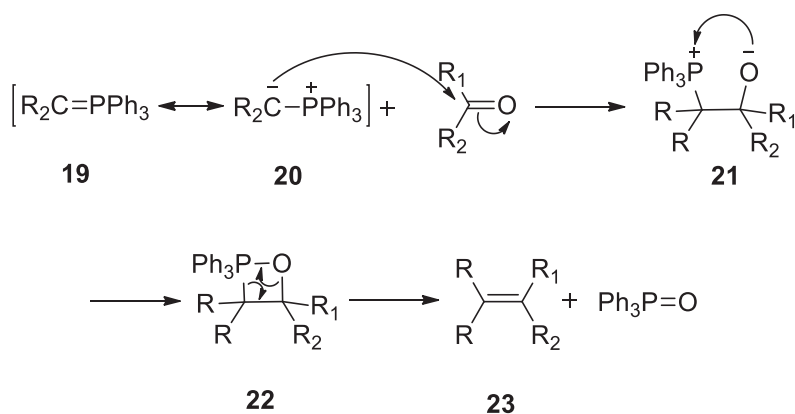
Figura 17: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto 9-((tetra hidro-2H-piran-2-il)oxi)nonanal (**3**).

Com o objetivo de adicionar um átomo de carbono na cadeia de **3** e formar uma ligação dupla carbono-carbono terminal, realizou-se uma reação de Wittig (Esquema 13).



Esquema 13: Preparação do composto **4**.

Esta reação é baseada na condensação entre uma ilida de fósforo e um composto carbonílico. É um método comum e conveniente para a preparação de uma gama de alquenos com um bom controle estereoquímico da ligação dupla carbono-carbono formada (BRITTON, G.; *et. al.* 1996). O mecanismo da reação de Wittig (Esquema 14) envolve duas espécies intermediárias, betaína (**21**) e oxafosfetano (**22**), as quais interferem diretamente na estereoquímica em diferentes condições de reação.



Esquema 14: Mecanismo para a reação de Wittig.

O produto da reação de Wittig (**4**) foi caracterizado por RMN de ^{13}C (Figura 18). Pode-se observar a existência de dois sinais acima de 100 ppm, os quais representam os carbonos da ligação dupla carbono-carbono inseridos na molécula. Ainda apresenta um sinal em 98,8 ppm, o qual é referente ao carbono cetálico, presente no grupo THP.

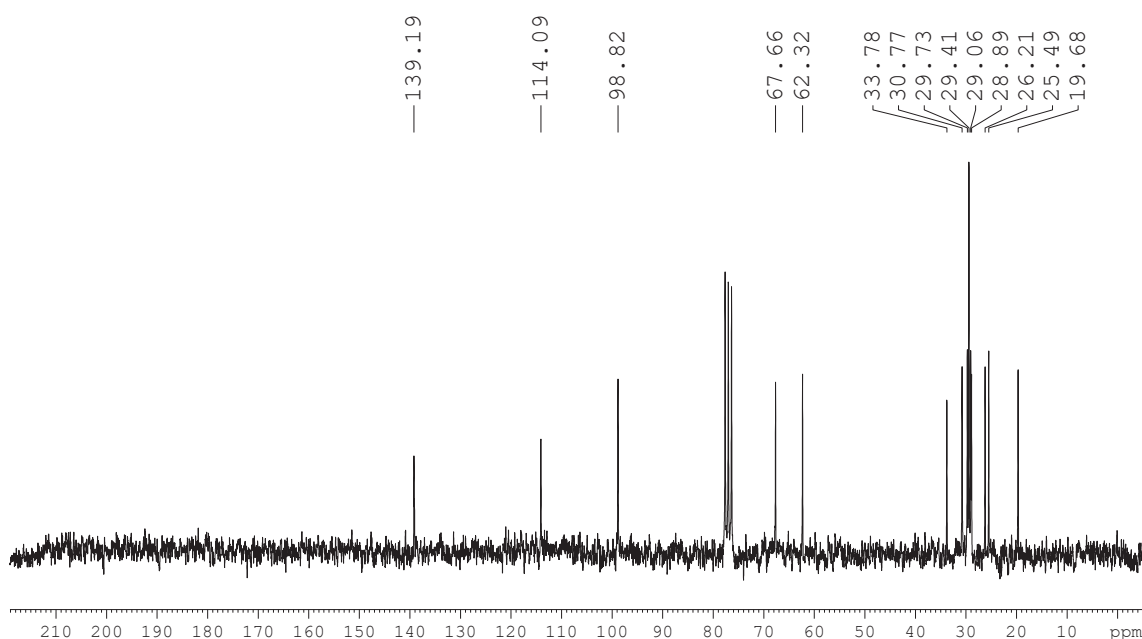


Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 2-(dec-9-en-1-iloxi)tetra hidro-2H-pirano (**4**).

Analisando o espectro de RMN de ^1H de **4** (Figura 19), verifica-se a presença de dois sinais entre 4,8 e 6,0 ppm, os quais estão relacionados aos hidrogênios vinílicos. Estes fatos

evidenciam a formação de uma ligação dupla carbono-carbono, caracterizando o produto desejado.

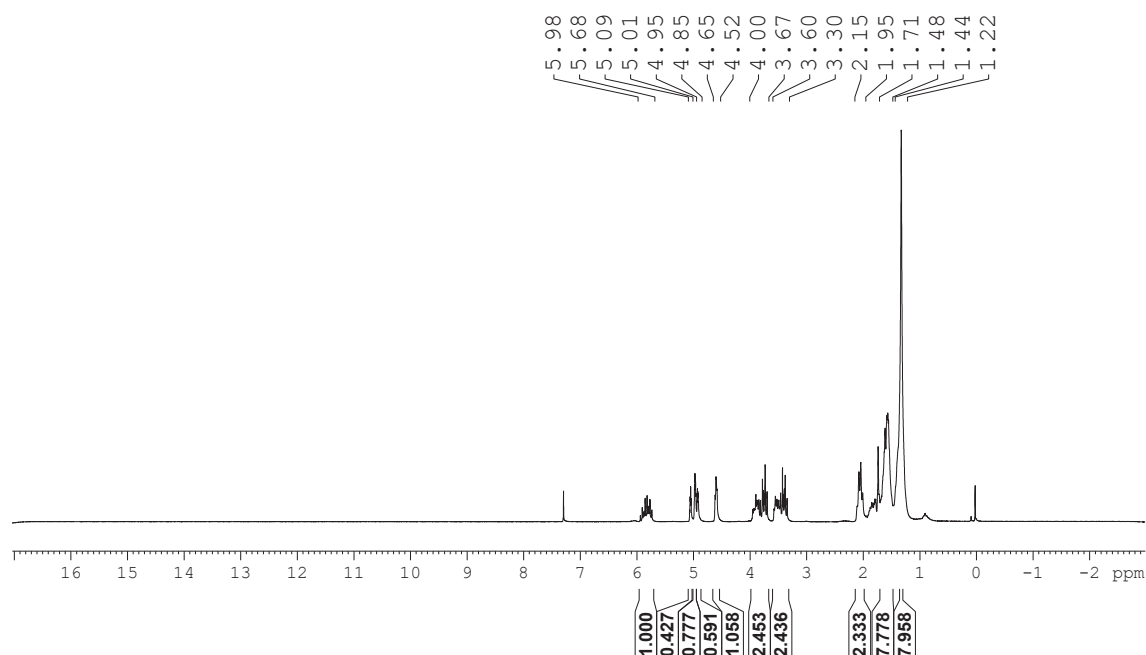
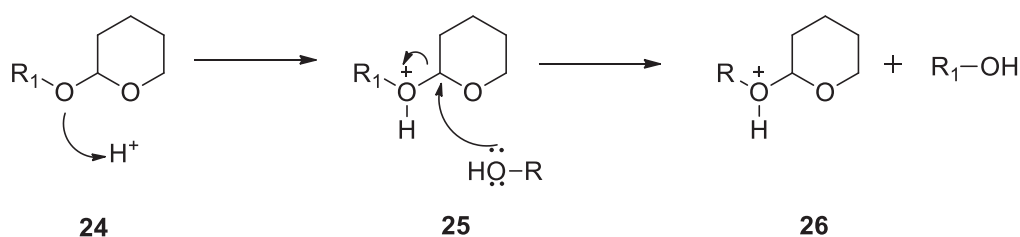


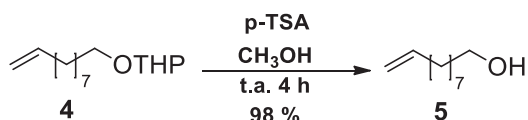
Figura 19: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto 2-(dec-9-en-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano (**4**).

A próxima etapa sintética consiste na reação de desproteção do grupo hidroxila. A desproteção do grupo THP geralmente ocorre por meio de uma hidrólise ou alcoólise ácida. O mecanismo para esta reação é mostrado no Esquema 15.



Esquema 15: Mecanismo de desproteção de grupos hidroxila com THP.

O álcool **5** formado pela reação de desproteção (Esquema 16) foi caracterizado pela espectroscopia na região do infravermelho (Figura 20).



Esquema 16: Preparação do dec-9-en-1-ol (**5**).

Observou-se uma banda larga de estiramento do grupo hidroxila em 3259 cm^{-1} e ainda a banda de estiramento assimétrico de C-C-O, em 1067 cm^{-1} , referente a um álcool primário. A banda em 1643 cm^{-1} caracteriza o estiramento da ligação dupla vinílica carbono-carbono enquanto a banda em 996 cm^{-1} refere-se ao dobramento fora do plano de ligações vinílicas carbono-hidrogênio (SMITH, B. C. 1998).

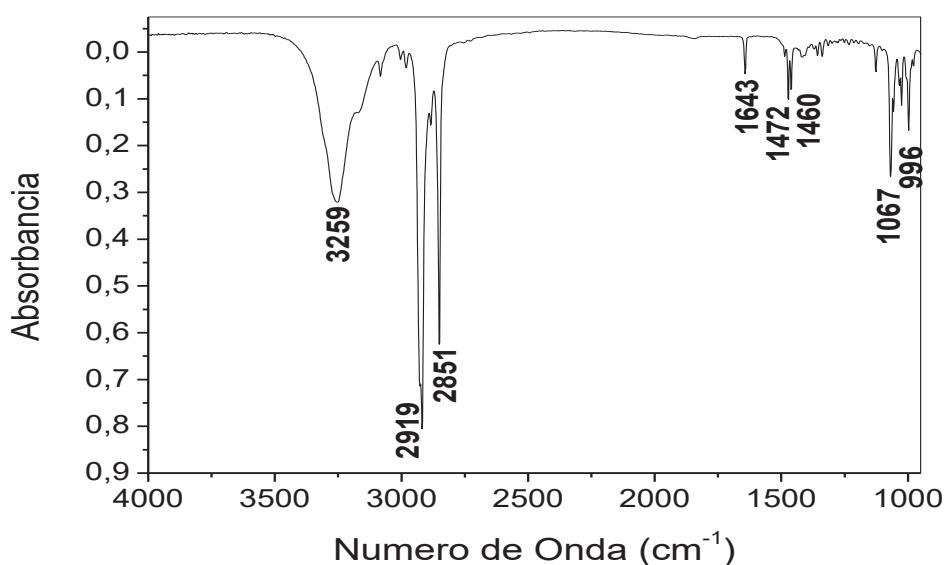


Figura 20: Espectro na região do Infravermelho do composto dec-9-en-1-ol (**5**).

O espectro de RMN de ^{13}C de **5** (Figura 21) apresenta os dois sinais referentes aos carbonos vinílicos (acima de 100 ppm) e apenas um sinal para carbono carbinólico, em $63,0\text{ ppm}$. O sinal próximo a 99 ppm característico do carbono cetálico do grupo protetor THP não é mais observado, assim como outros dois sinais de carbonos carbinólicos. Desta forma, comprova-se que o grupamento hidroxila foi desprotegido.

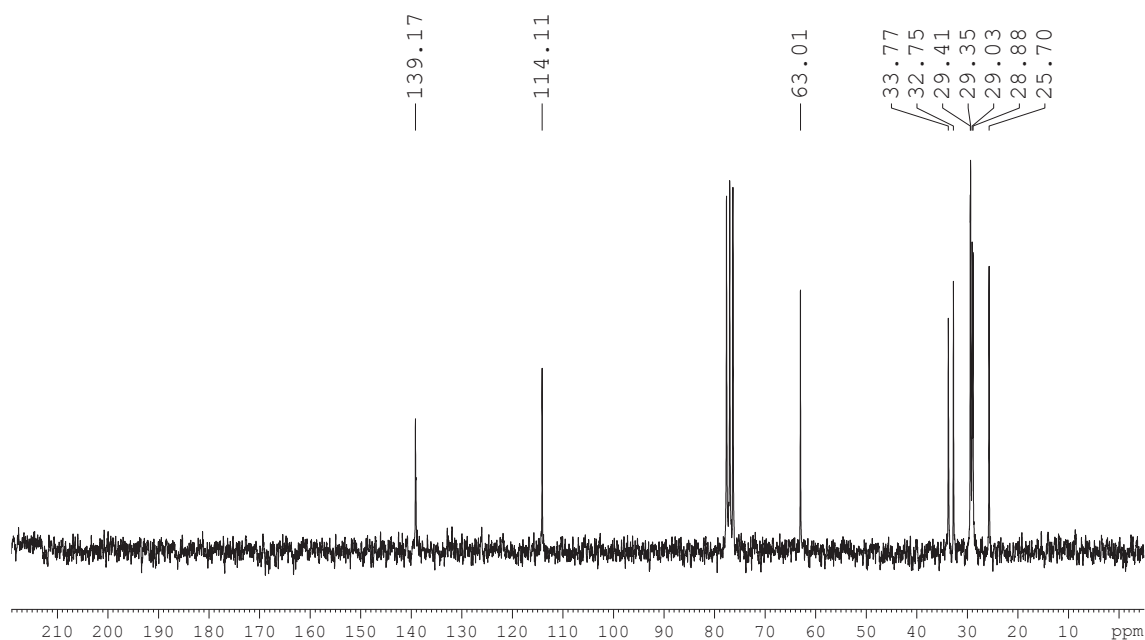
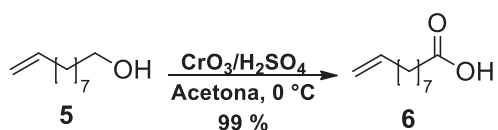


Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto dec-9-en-1-ol (**5**).

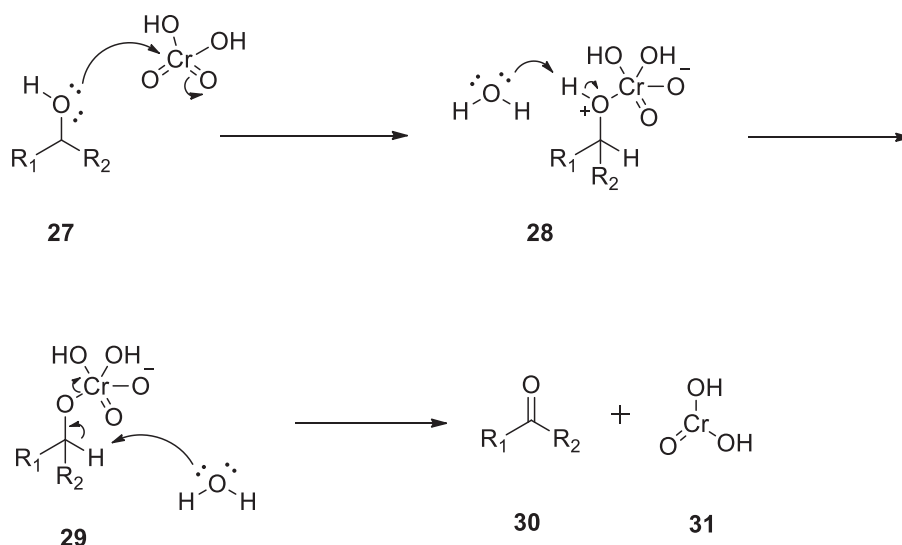
Parte do álcool **5** foi oxidado com ácido crômico (reagente de Jones) Esquema 17.



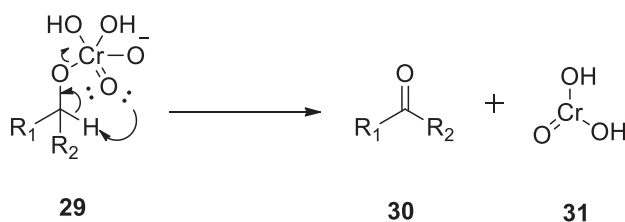
Esquema 17: Preparação do ácido carboxílico **6**.

O reagente de Jones é formado pela mistura de trióxido de cromo em ácido sulfúrico diluído. Nesta reação, o álcool é inicialmente convertido no seu éster cromato correspondente e, em seguida, uma desprotonação gera o composto carbonílico e espécies de Cr(IV) (KÜRTI, L; CZAKÓ, B. 2005). No mecanismo intramolecular, o hidrogênio ligado ao carbono carbinólico é abstraído por um dos oxigênios ligados ao cromo. No mecanismo intermolecular, o hidrogênio é abstraído por uma molécula de água (LI, J. J. 2006). Ambos os mecanismos são mostrados no Esquema 18.

Mecanismo Intermolecular



Mecanismo Intramolecular



Esquema 18: Mecanismo inter e intramolecular de oxidação de álcoois com reagente de Jones.

A formação do ácido carboxílico **6** foi confirmada pelo espectro na região do infravermelho do composto (Figura 22). Em 3042 cm^{-1} é observada uma banda larga, referente ao estiramento da ligação oxigênio-hidrogênio. Geralmente, esta banda sobrepõe-se às bandas de estiramento das ligações carbono-hidrogênio, localizadas em números de ondas ligeiramente abaixo de 3000 cm^{-1} . A ligação dupla carbono-oxigênio presente no ácido é caracterizada pela banda em 1702 cm^{-1} . A absorção do estiramento carbonila em um ácido carboxílico é em geral mais larga e intensa quando comparado à de uma cetona ou aldeído. Isto deve-se ao fato de ocorrer dimerização nas moléculas de ácido carboxílico por meio da ligação de hidrogênio e da possibilidade de deslocalização eletrônica no grupo carboxila. A dimerização enfraquece a ligação dupla carbono-oxigênio, resultando na diminuição da frequência do grupo carboxila de ácidos (PAVIA, D. L. *et. al.* 2010). A vibração de dobramento da ligação oxigênio-hidrogênio no plano é verificada pela banda em 1446 cm^{-1} . O estiramento da ligação carbono-oxigênio é

caracterizado pela banda presente em 1230 cm^{-1} e o estiramento da ligação dupla carbono-carbono terminal é caracterizada pela banda em 1643 cm^{-1} (SMITH, B. C. 1998).

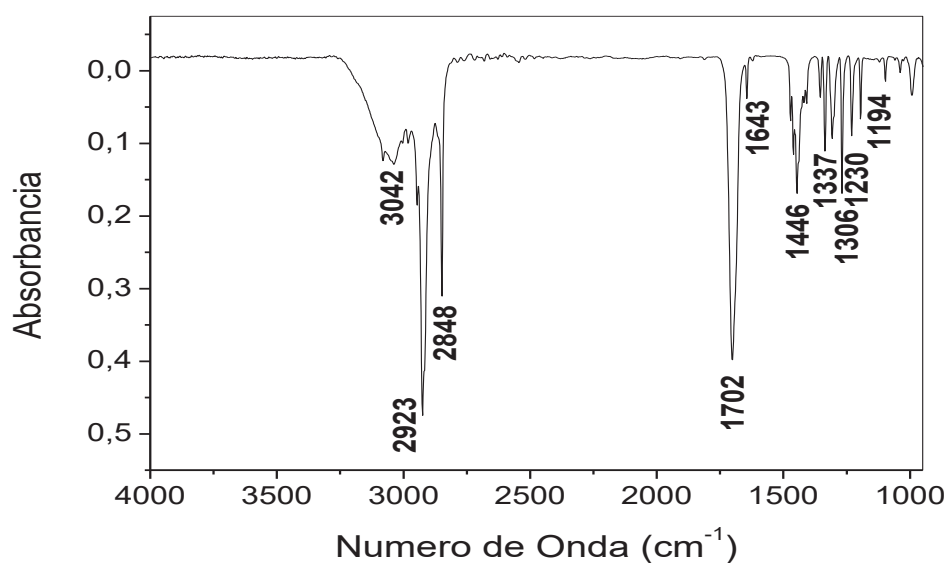


Figura 22: Espectro na região do Infravermelho do composto ácido dec-9-enóico (**6**).

O composto **6** ainda pode ser caracterizado pelo seu espectro de RMN de ^{13}C (Figura 23). O sinal presente em $179,95\text{ ppm}$ indica a presença de um grupo carboxila de ácido carboxílico. Os sinais em $139,1$ e $114,2\text{ ppm}$ representam os carbonos sp^2 presentes na ligação dupla carbono-carbono.

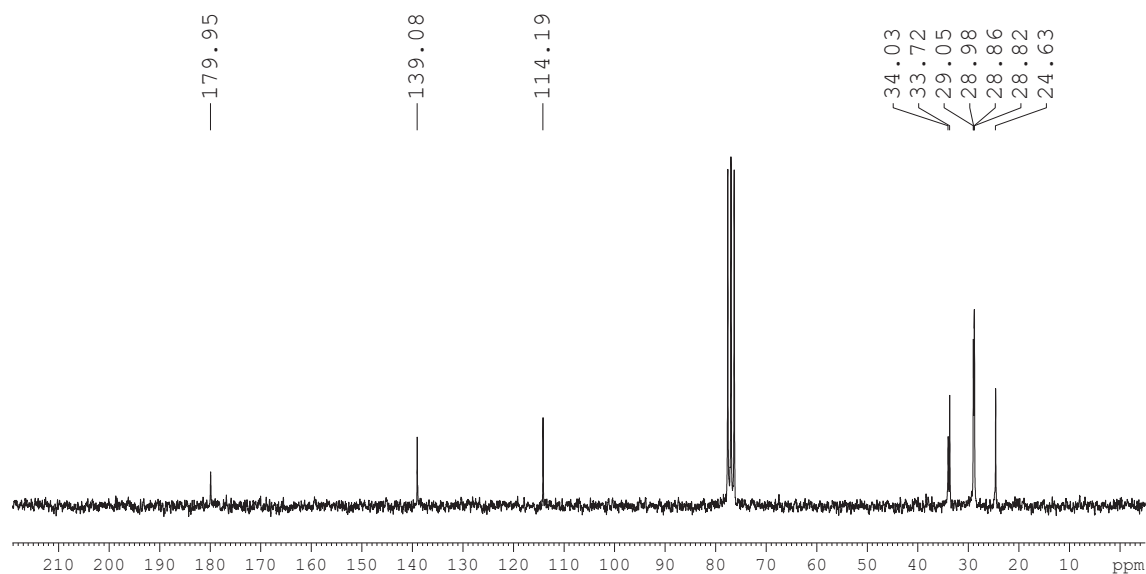
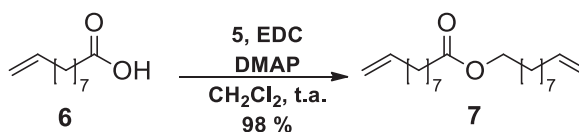


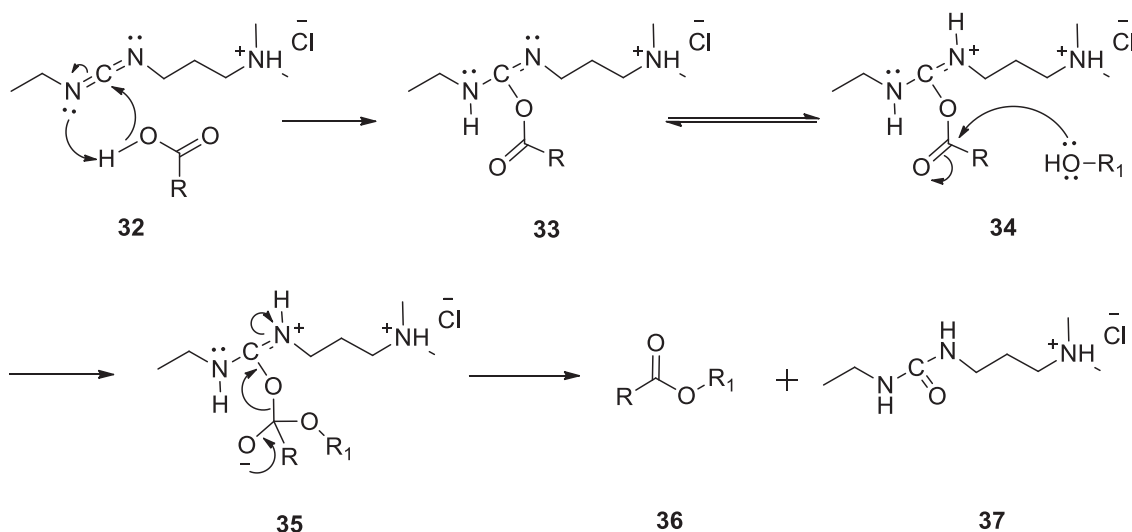
Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto ácido dec-9-enóico (**6**).

O próximo intermediário da rota sintética foi formado pela reação de esterificação do álcool **5** e do ácido carboxílico **6** (Esquema 19).



Esquema 19: Preparação do éster **7**.

O uso de carbodiimidas, tais como EDC (Cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropila)-*N*'-etilcarbodiimida) e DCC (Diciclo hexilcarbodiimida), juntamente com DMAP (4-dimetilaminopiridina) representa uma metodologia eficiente na preparação de anidridos, ésteres, tioésteres e até mesmo de amidas (RIMMA, S. *et. al.* 2004). O EDC promove uma ativação do grupo carboxila, permitindo o ataque nucleofílico do álcool, levando à formação do éster. O mecanismo de esterificação utilizando EDC é apresentado no Esquema 20.



Esquema 20: Mecanismo para reação de esterificação utilizando EDC.

Analisando o espectro de massas do éster **7** (Figura 24), notou-se a presença do pico do íon molecular com m/z 308. Uma fragmentação característica para ésteres é a segmentação α , a qual envolve a perda do grupo alcoxi para formar o íon acílio correspondente. O pico deste íon aparece em m/z 153. Durante o bombardeamento de elétrons, pode ser retirado um elétron π da ligação dupla carbono-carbono (PAVIA, D. L. *et. al.* 2010) seguida de fragmentações de ligações sigma. Desta forma, é possível a formação do carbocátion alila (m/z 41), do carbocátion C_4H_7^+ (m/z 55) e de outros carbocátions maiores.

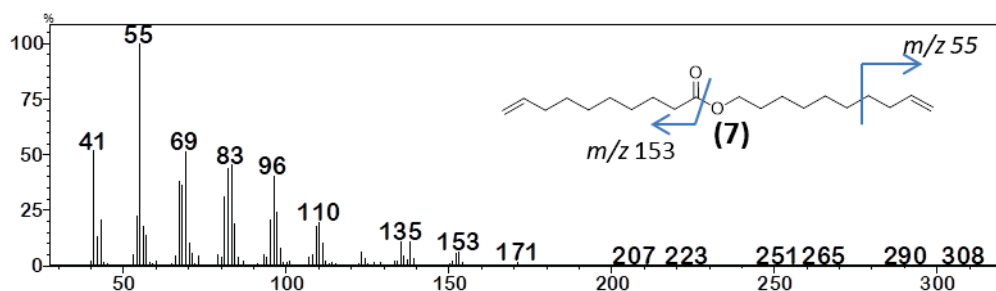


Figura 24: Espectro de massas do composto dec-9-enoato de dec-9-en-1-ila (7).

Pelo espectro de RMN de ^{13}C de 7 (Figura 25) verificou-se a presença de um sinal em 173,9 ppm, o qual é referente ao grupo carboxila. Agora observa-se a presença de quatro carbonos vinílicos, entre 100 e 150 ppm, indicando a presença de duas ligações duplas carbono-carbono. O sinal em 64,4 ppm representa o carbono carbinólico, presente no grupo alcóxi do éster.

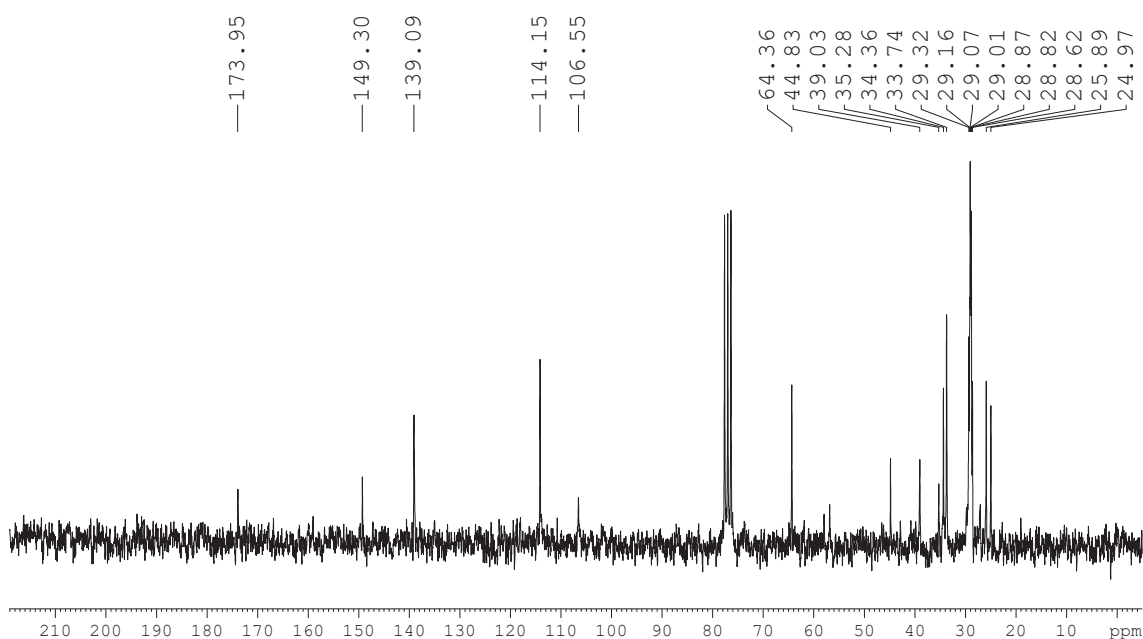
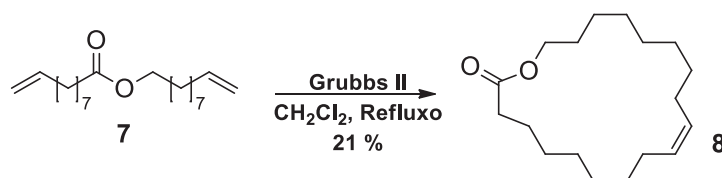


Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto dec-9-enoato de dec-9-en-1-ila (7).

A partir do éster 7, foi possível realizar a reação de ciclização, por meio de metátese utilizando catalisador de Grubbs de segunda geração (Esquema 21).



Esquema 21: Preparação da (Z)-oxaciclononadec-9-enona (**8**).

Como mostrado no Esquema 4, esta reação consiste em uma ciclo-adição [2+2], seguido de uma ciclo-reversão [2+2]. Através de uma sequência de reações de ciclo-adição e reversão, ocorreu a formação do macrolídeo **8**. Neste caso, ocorreu a troca entre as ligações duplas carbono-carbono terminais, formando uma nova ligação dupla e liberando uma molécula de eteno. O mecanismo é mostrado no Esquema 2. Durante a reação, foram formados os isômeros (*E*) e (*Z*)-oxaciclononadec-9-enona (**8**) (Figura 26) na proporção 9:1 (*Z*:*E*).

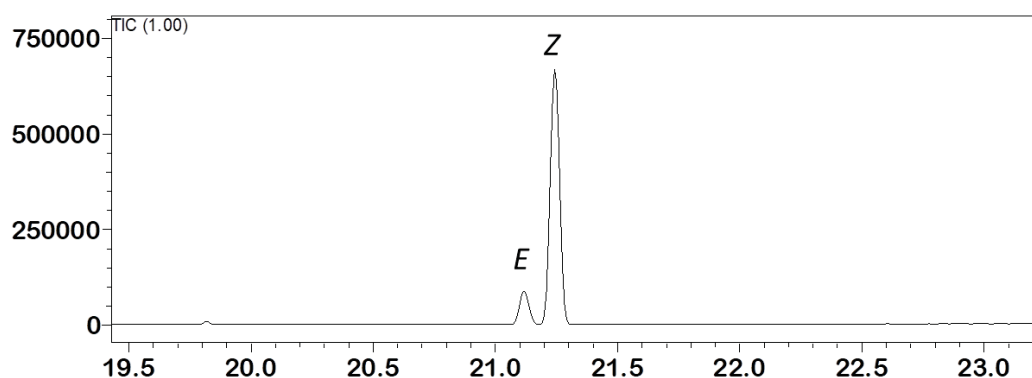


Figura 26: Cromatograma dos isômeros (*E*) e (*Z*)-oxaciclononadec-9-enona na proporção 9:1 (*Z*:*E*).

O composto majoritário foi caracterizado por espectroscopia da região do infravermelho (Figura 27). Observa-se a presença de uma banda em 1734 cm^{-1} , a qual é característica de carboxila de ésteres e uma banda de baixa intensidade em 3002 cm^{-1} , a qual é referente à deformação angular assimétrica da ligação carbono-hidrogênio de um alceno *cis*-substituído.

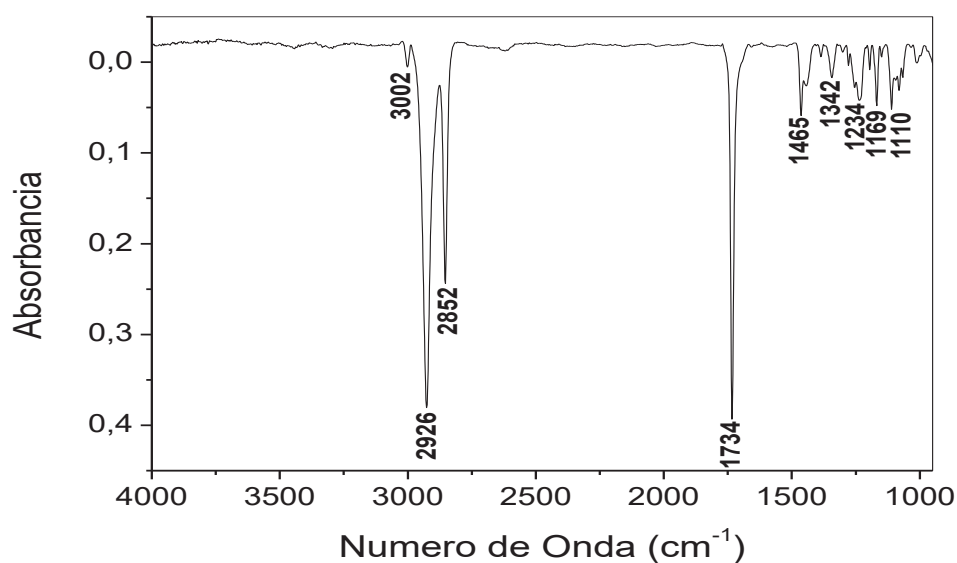


Figura 27: Espectro na região do Infravermelho do composto (Z)-oxaciclononadec-9-enona (**8**).

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C de **8** (Figura 28), observa-se a presença de um sinal em 173,9 ppm, referente ao grupo carboxila e apenas dois sinais de carbonos vinílicos. Isto indica a presença de apenas uma ligação dupla carbono-carbono na molécula.

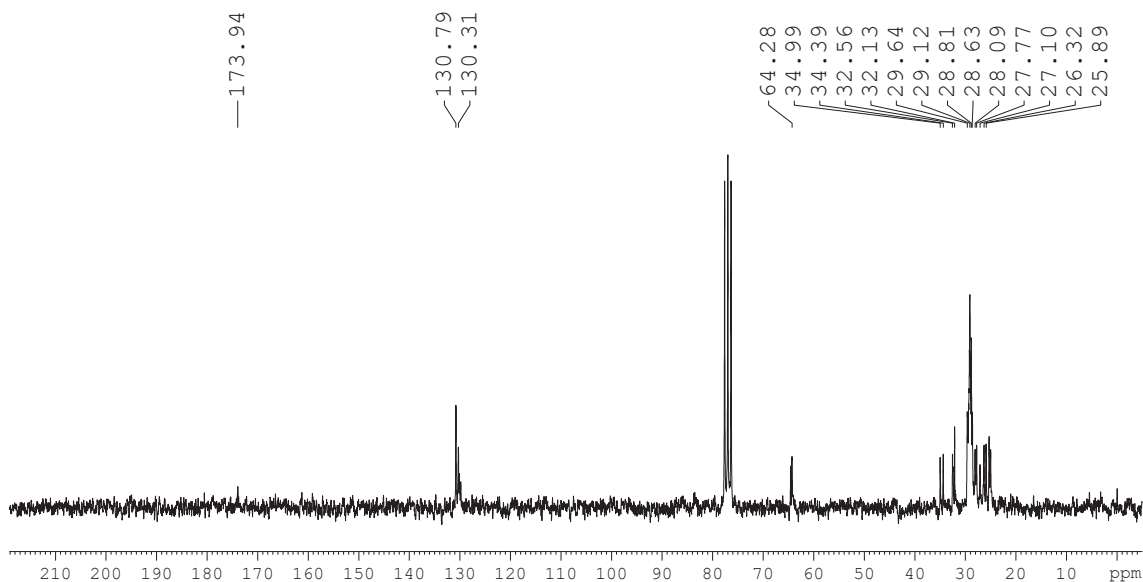


Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (Z)-oxaciclononadec-9-enona (**8**).

Comparando-se o espectro de massas do composto sintético com o composto produzido naturalmente (Figura 29), verifica-se que ambos possuem a mesma fragmentação, mostrando-se idênticos.

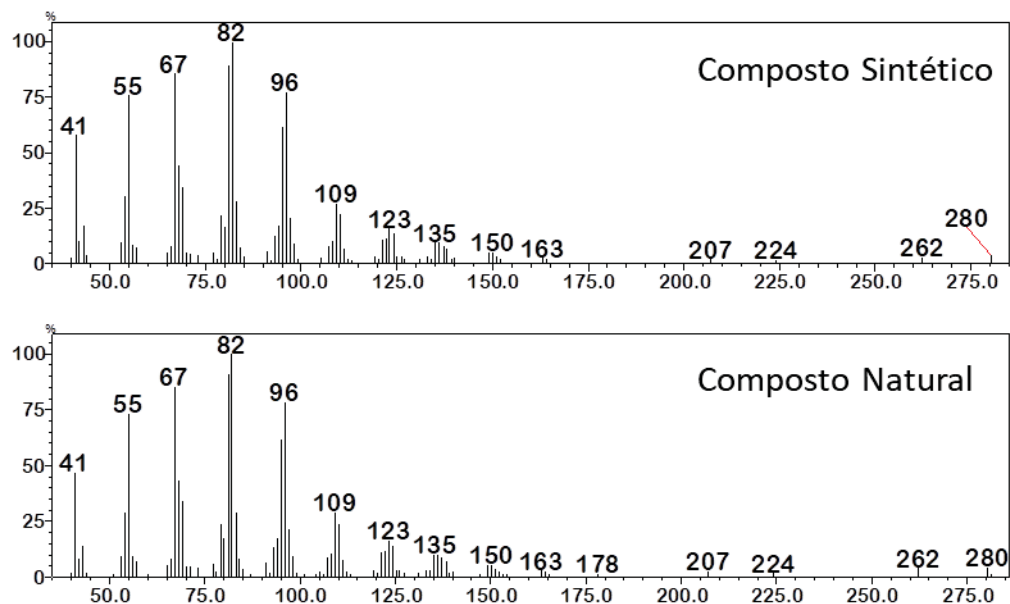


Figura 29: Comparação entre os espectros de massas do macrolídeo produzido naturalmente e do composto sintético (8).

Ainda como evidência do composto (*Z*)-oxaciclononadec-9-enona ser produzido naturalmente, o composto natural apresenta o mesmo tempo de retenção do isômero *Z* sintético (Figura 30).

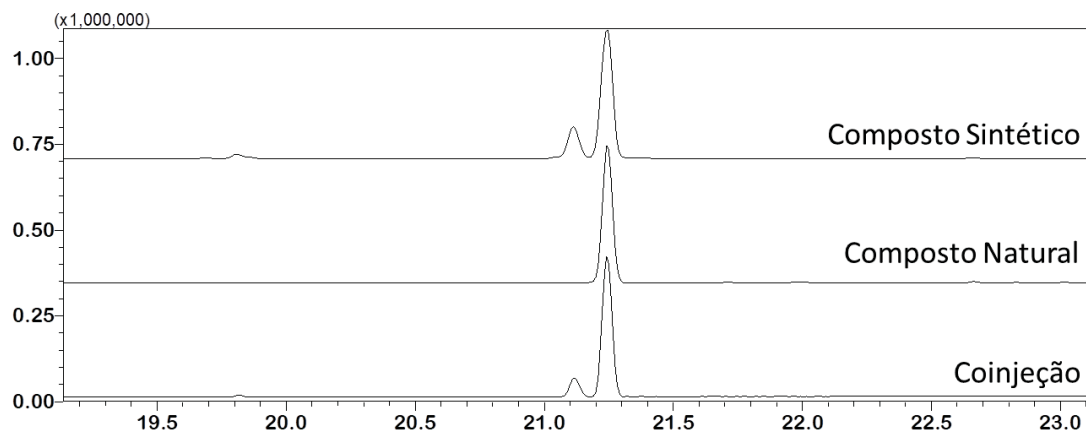


Figura 30: Comparação dos tempos de retenção do composto natural, composto sintético e a coinjeção de ambos.

Desta forma, pode-se concluir que o composto (Z)-oxaciclononadec-9-enona é o macrolídeo natural produzido pela espécie *Anagasta kuehniella*. Ainda serão realizados testes de bioensaio para que seja estudado o comportamento da espécie *A. kuehniella* frente ao composto sintético.

4.3 Identificação do feromônio produzido pelos machos da espécie *Heliconius erato* Phyllis

As borboletas da espécie *Heliconius erato* Phyllis foram estudados anteriormente no Laboratório de Semioquímicos da Universidade Federal do Paraná. As glândulas odoríficas dos machos foram submetidas ao sistema de extração por solvente, o qual tem como objetivo extrair os compostos produzidos nesta glândula pela espécie. Dentre os compostos extraídos, encontram-se cetonas, ácidos carboxílicos, hidrocarbonetos, ésteres, éteres, entre outros. Os compostos extraídos das glândulas odoríficas dos machos desta espécie foram analisados por cromatografia acoplada ao detector de eletroantenograma (CG-EAG) (Figura 31) (BORGES, E.O, 2017), na qual observou-se que um dos compostos presentes no extrato dos machos apresentava resposta frente à antena das fêmeas da mesma espécie. Tal composto possivelmente representa um feromônio produzido pelos machos da espécie. A eletroantenografia é uma técnica muito utilizada para identificação de voláteis percebidos pelas antenas dos insetos. Uma determinada amostra, após ser injetada e vaporizada no injetor do cromatógrafo gasoso, percorre toda a coluna cromatográfica, na qual ocorre a separação dos compostos. Ao final da coluna, o fluxo é dividido em dois, sendo que uma parte vai para o detector de ionização de chama (FID) e, conseqüentemente gera um perfil cromatográfico. A outra parte vai para a antena, onde possíveis respostas a cada composto serão amplificadas. Assim, obtém-se duas detecções simultâneas, e é possível saber se o composto é biologicamente ativo ou não (VITTA, A. C. R., 2009).

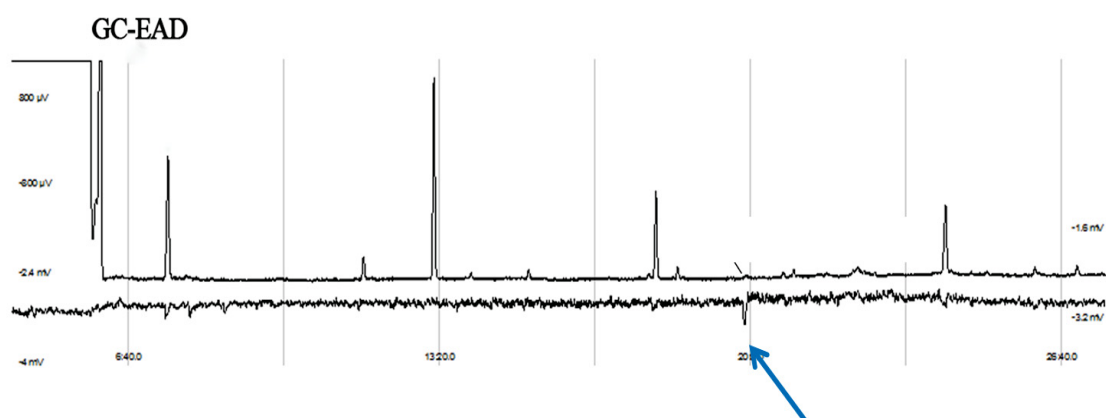


Figura 31: Eletroantenograma de resposta da antena da fêmea virgem para o extrato da glândula odorífica abdominal do macho da espécie *H. erato* Phyllis.

O composto foi então analisado por cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas e cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria na região do infravermelho. O espectro de massas do composto estudado neste trabalho (Figura 32) apresenta um pico base com m/z 95 e um possível íon molecular com m/z 210, sugerindo assim uma fórmula molecular $C_{13}H_{22}O_2$.

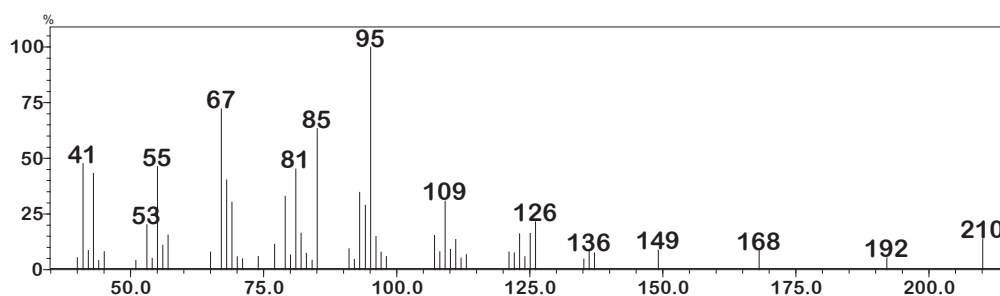


Figura 32: Espectro de massas do composto natural produzido pelos machos da espécie *H. erato* Phyllis.

Análises de CG-FTIR mostram que o composto natural apresenta uma banda intensa em 1722 cm^{-1} , indicando a presença de um grupo carboxila na estrutura. Ainda no espectro no infravermelho (Figura 33), a banda em 967 cm^{-1} sugere que a geometria da ligação dupla carbono-carbono é *E*.

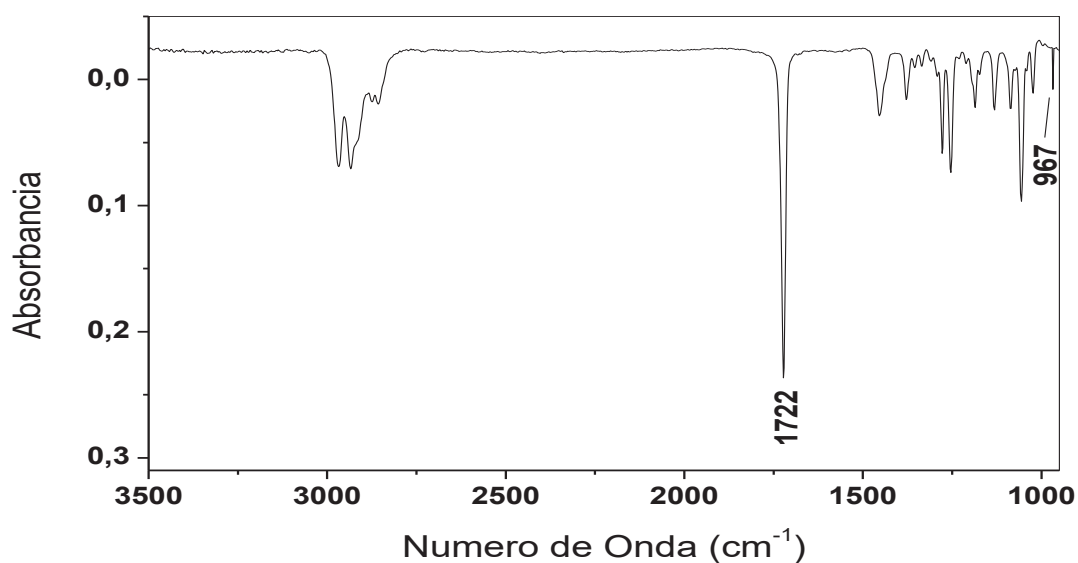


Figura 33: Espectro na região do Infravermelho do composto produzido pela espécie *H. erato* Phyllis.

Para auxiliar na identificação do composto, o extrato foi fracionado. A fração que continha o composto natural foi submetida a uma reação de hidrogenação e o espectro de massas do composto hidrogenado é mostrado na Figura 34.

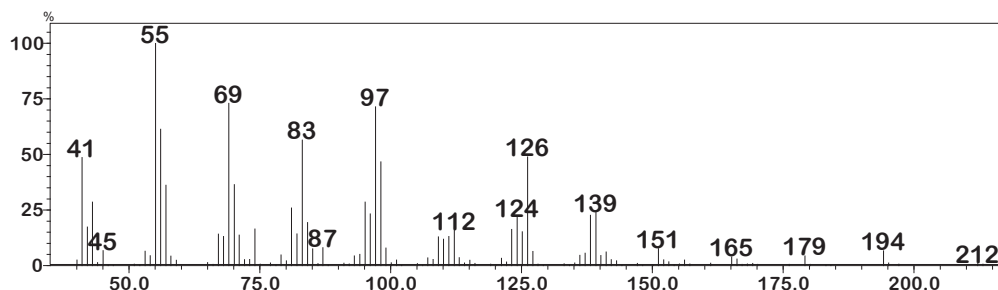
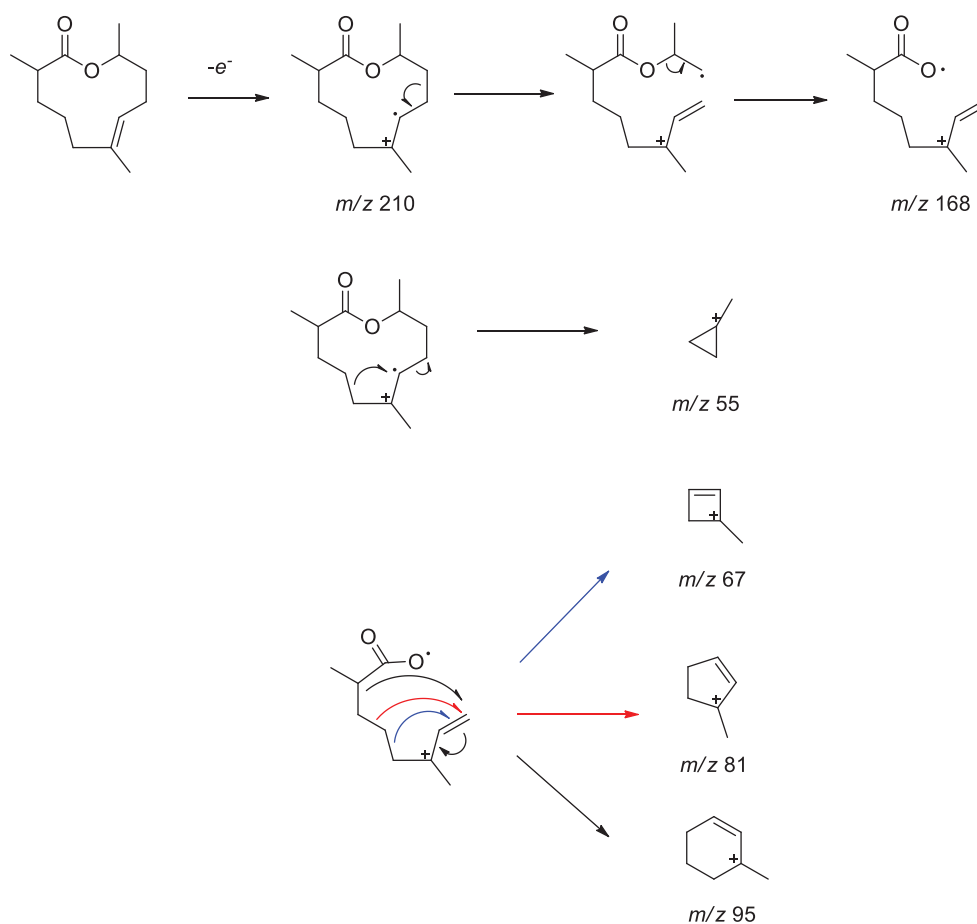


Figura 34: Espectro de massas do composto natural hidrogenado.

Após a reação de hidrogenação, foi observado que o íon molecular possui m/z 212, duas unidades a mais que o composto natural. Isto confirma a presença de uma ligação dupla carbono-carbono na estrutura.

Por meio do cálculo de Índice de Deficiência de Hidrogênio para a fórmula molecular sugerida ($C_{13}H_{22}O_2$) verifica-se que o valor do IDH é igual a 3, o qual representa uma ligação dupla carbono-carbono, uma ligação dupla presente no grupo carboxila e ainda sugere que a molécula seja cíclica, tratando-se de uma lactona.

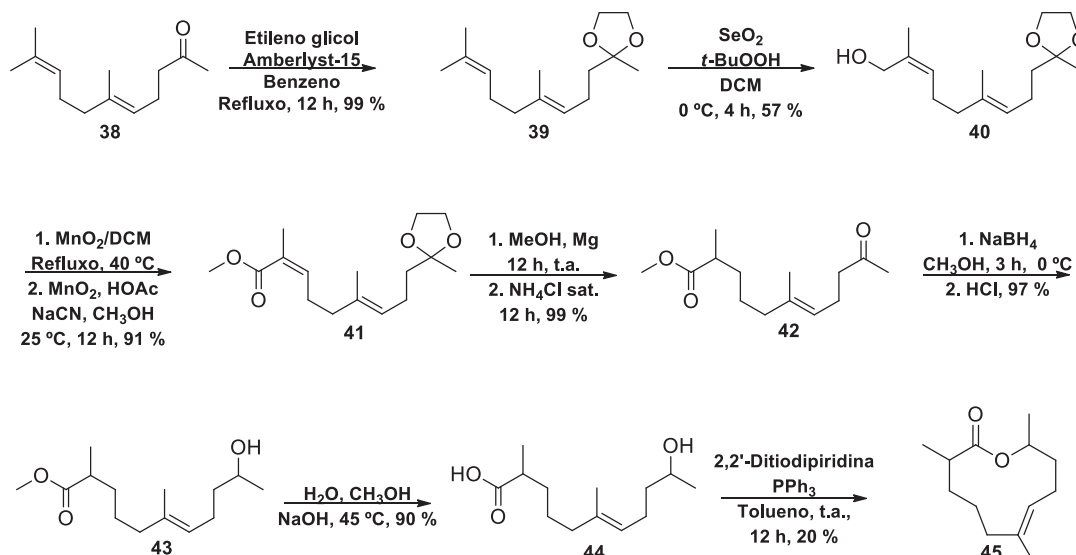
Schulz e colaboradores (SCHULZ, S. *et. al.* 2017) desenvolveram uma regra geral para a identificação de lactonas por meio de espectrometria de massas. Para isso, foram avaliados os espectros de massas de algumas lactonas, com diferentes números de membros presentes no anel, incluindo compostos com ramificações, assim como ligações duplas carbono-carbono. A partir dos fragmentos presentes no espectro de massas do composto natural, assim como no espectro de massas e das bandas presentes no espectro na região do Infravermelho do composto natural, foi proposta a estrutura química (*E*)-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona como um provável feromônio produzido pelos machos desta lepidóptera. A fragmentação proposta para o composto produzido naturalmente é mostrada no Esquema 22.



Esquema 22: Fragmentação proposta para o composto em estudo.

4.4 Síntese racêmica da lactona (*E*)-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona

O composto (*E*)-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona foi proposto como um provável feromônio produzido pelos machos da espécie *Heliconius erato* Phyllis. Desta forma, para a confirmação da estrutura proposta como feromônio, foi desenvolvida a rota racêmica mostrada no Esquema 23.



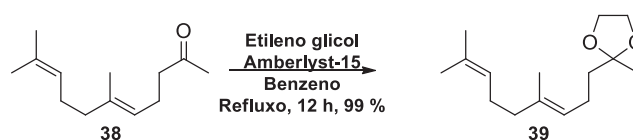
Esquema 23: Rota de síntese racêmica desenvolvida para o composto *(E)*-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona.

A rota sintética racêmica teve como material de partida a geranilacetona (**38**), a qual é disponível comercialmente em uma proporção 6:4 dos isômeros *E:Z*. Para a separação destes isômeros, utilizou-se coluna cromatográfica de sílica gel impregnada com nitrato de prata e como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila (97:3). A cada 1 g da mistura dos isômeros da geranilacetona aplicado na coluna, foi possível separar 0,3 g do isômero *E*. Este procedimento foi repetido até obter-se 2 g do composto.

A primeira reação consistiu na proteção do grupo carbonila com etileno glicol, formando o cetel **39**. Em seguida realizou-se a reação de oxidação alílica, a qual formou os dois isômeros do álcool **40**. O álcool alílico foi transformado no éster metílico **41** com o objetivo de reduzir seletivamente a ligação dupla carbono-carbono α -éster com magnésio em aparas e metanol. Em seguida, a desproteção da carbonila foi realizada com solução saturada de cloreto de amônio, durante a extração da reação, formando o ceto-éster **42**. O grupamento cetona foi então reduzido com boro hidreto de sódio, formando o hidroxiéster **43**. Uma hidrólise básica foi realizada para a formação do hidroxiácido **44**. Por fim, a reação de lactonização com trifetilfosfina e 2,2'-ditiodipiridina levou à obtenção do composto **45** como uma mistura de todos os isômeros.

O grupo cetona foi protegido devido à possibilidade da ocorrência de reações não desejadas nas etapas sintéticas seguintes, como por exemplo, na reação de oxidação alílica. Nesta reação, o agente oxidante, dióxido de selênio, é capaz de oxidar tanto olefinas quanto cetonas. Neste caso, o produto seria uma mistura de álcool alílico e de uma dicetona (SHARPLESS, K. B.; GORDON, K. M. 1976).

A primeira metodologia testada para a reação de proteção do grupo carbonila da geranilacetona, utilizava tolueno como solvente, devido à sua toxicidade mais baixa comparada à do benzeno. Porém, como o tolueno possui ponto de ebulição mais alto que o benzeno, favorece a formação de subprodutos na reação (SNYDER, C. D.; *et. al.* 1971). Com a utilização do benzeno, foi possível obter o cetal **38** (Esquema 24) como o único produto da reação, com 99 % de rendimento.



Esquema 24: Preparo do cetal **39**.

O espectro de massas do composto **39** mostra o íon molecular com m/z 238, e como pico base um fragmento com m/z 87, referente ao grupo cetal (Figura 35).

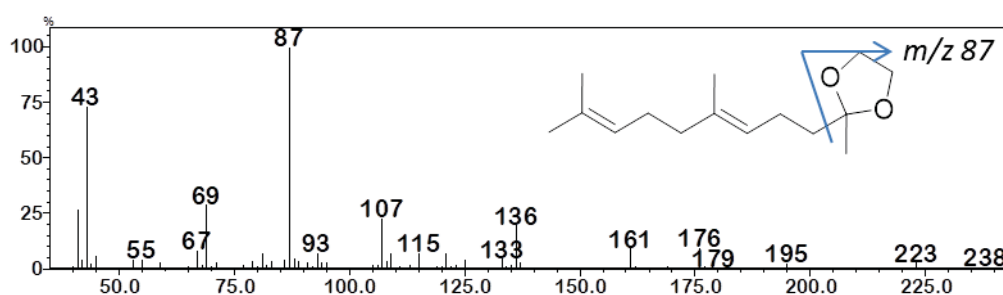


Figura 35: Espectro de massas do composto 2-(4,8-dimetilnona-3,7-dienil)-2-metil-1,3-dioxalano (**39**).

No espectro de RMN de ^1H de **39** (Figura 36) foi observado um simpleto próximo a 4 ppm, o qual possui integração para quatro hidrogênios, referente aos hidrogênios do grupo protetor utilizado. Ainda é observado próximo a 5 ppm um multiplete, o qual representa os dois hidrogênios vinílicos presentes na molécula.

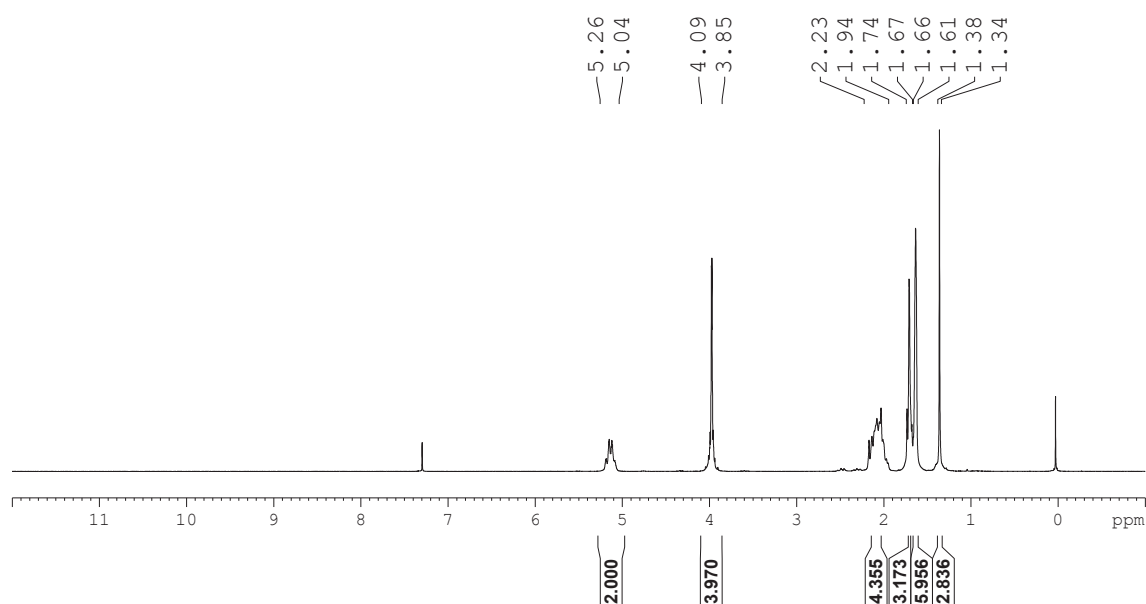


Figura 36: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto 2-(4,8-dimetilnona-3,7-dienil)- 2-metil-1,3-dioxalano (**39**).

No espectro de RMN de ^{13}C de **39** (Figura 37), observa-se um sinal em 109,9 ppm, o qual caracteriza o carbono cetálico. Verifica-se também um sinal intenso em 64,6 ppm, o qual representa os dois carbonos do grupo protetor adicionado. Os quatro sinais acima de 120 ppm referem-se aos carbonos com hibridização sp^2 .

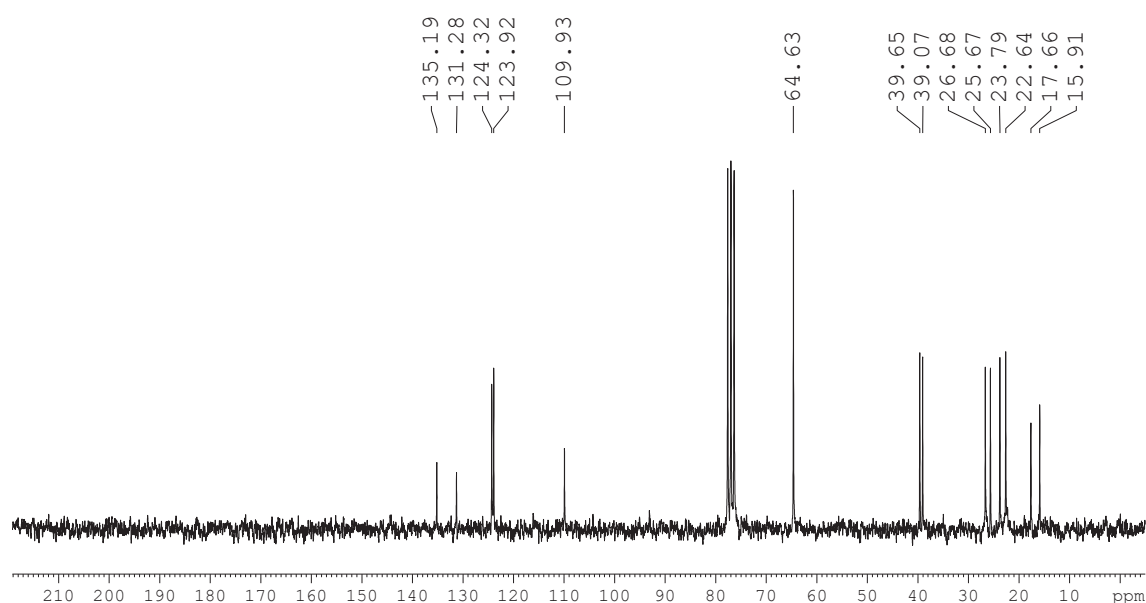
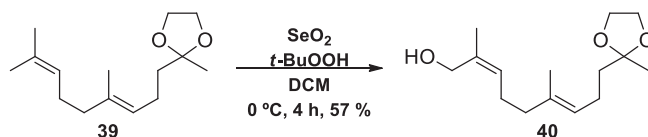


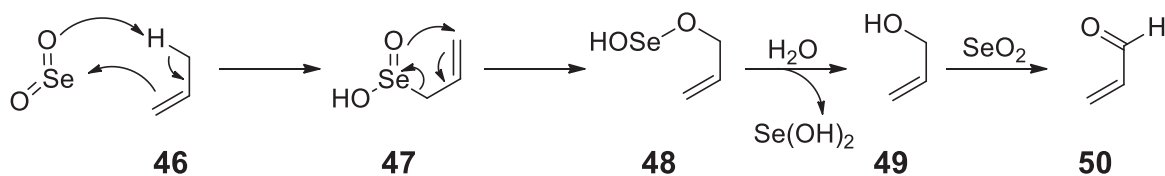
Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 2-(4,8-dimetilnona-3,7-dienil)- 2-metil-1,3-dioxalano (**39**).

A reação de oxidação alílica do cetel **39** (Esquema 25) foi realizada utilizando uma mistura de dióxido de selênio (SeO_2) e *tert*-butil hidroperóxido (*t*-BuOOH).



Esquema 25: Preparo do álcool **40**.

Em reações de oxidação alílica, o dióxido de selênio é um reagente comumente utilizado. Inicialmente é formado o álcool alílico (**49**), o qual ainda podem sofrer oxidação com SeO_2 gerando compostos carbonílicos (**50**). O produto formado nesta reação pode ser diretamente tratado com NaBH_4 , quando o objetivo é a obtenção exclusiva do álcool. O mecanismo da reação de oxidação alílica é mostrado no Esquema 26. Primeiramente um hidrogênio alílico é abstraído pelo oxigênio do SeO_2 , ocorrendo a migração do par de elétrons da ligação hidrogênio-carbono formando uma nova ligação dupla carbono-carbono, e os elétrons π da ligação dupla carbono-carbono inicial ataca o átomo de selênio, formando o intermediário **47**. Em seguida, os elétrons π da ligação oxigênio-selênio atacam o carbono terminal da ligação dupla carbono-carbono, e ocorre novamente a migração da ligação dupla, com o rompimento da ligação carbono-selênio, formando **48**. Por fim, uma reação de hidrólise forma o álcool alílico **49** e ocorre a saída de uma molécula de Se(OH)_2 . O álcool alílico pode ainda ser oxidado pelo dióxido de selênio, formando o seu respectivo aldeído **50**. Quando utilizado concomitantemente com *t*-BuOOH, quantidades catalíticas de SeO_2 podem ser utilizadas, visto que o peróxido irá reoxidar o Se(OH)_2 formado. (MARCH, J.; 1985).



Esquema 26: Mecanismo proposto para a oxidação alílica de alcenos com SeO_2 .

O espectro no infravermelho de **40** (Figura 38) mostra a formação do álcool por meio da presença de uma banda larga em 3282 cm^{-1} , característico da deformação axial da ligação oxigênio-hidrogênio de grupamentos hidroxila. Em 1058 cm^{-1} verifica-se uma banda intensa, a

qual refere-se ao estiramento da ligação carbono-carbono adjacente à ligação carbono-oxigênio de álcoois primários (PAVIA, D. L. *et. al.* 2010).

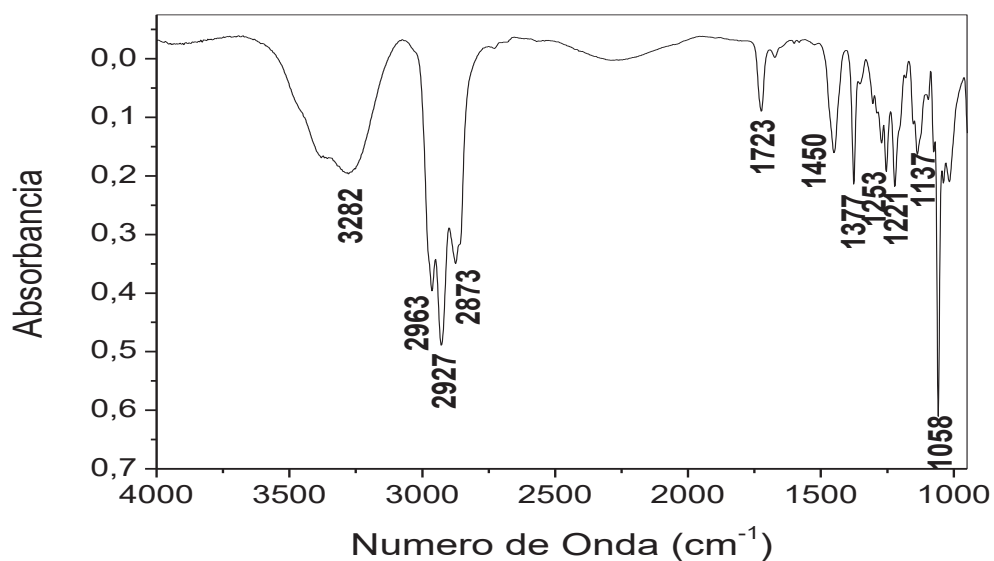


Figura 38: Espectro na região do Infravermelho do composto 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxalan-2-il)-nona-2,6-dien-1-ol (**40**).

No espectro de massas de **40** (Figura 39), observa-se o íon molecular com m/z 254, um fragmento com m/z 239, referente à perda de um grupamento metila, e um fragmento com m/z 221, o qual mostra a perda de um grupamento metila seguida da perda de uma molécula de água. O fragmento em m/z 87 caracteriza que o grupo carbonila ainda está protegido com etilenoglicol.

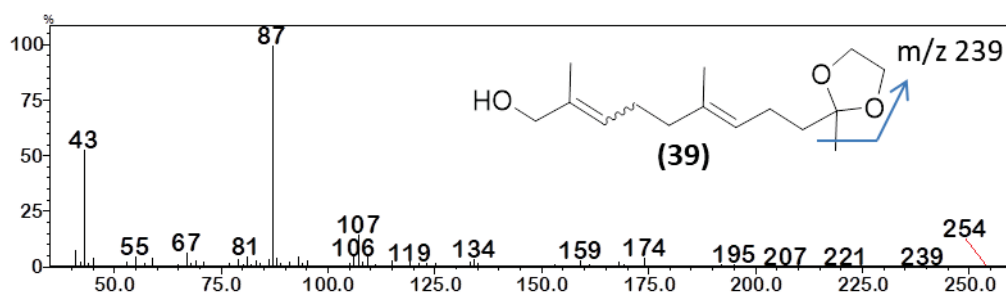


Figura 39: Espectro de massas do composto 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxalan-2-il)-nona-2,6-dien-1-ol (**40**)

Observou-se no espectro de RMN de ^{13}C de **40** (Figura 40) a presença de um sinal em 68,9 ppm, referente ao carbono carbinólico do álcool formado. Ainda é observado o sinal referente aos dois carbonos do grupo protetor em 64,6 ppm e do carbono cetálico, em 109,9. (SILVERSTEIN, R. M., *et. al*, 2005). Devido à presença da mistura de diastereisômeros, alguns sinais no espectro de RMN de ^{13}C aparecem duplicados.

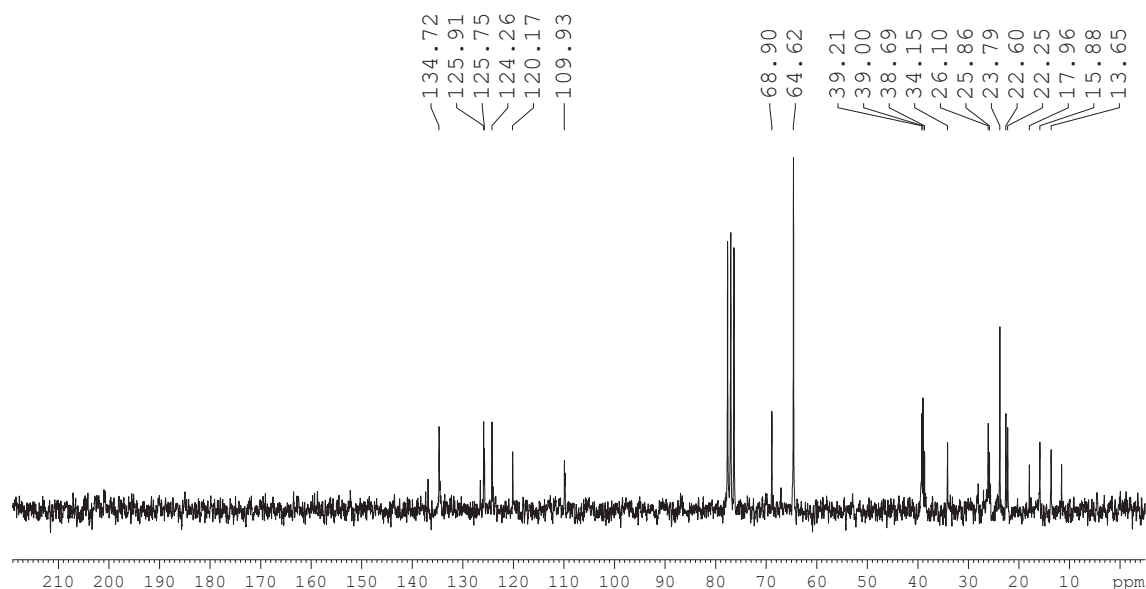
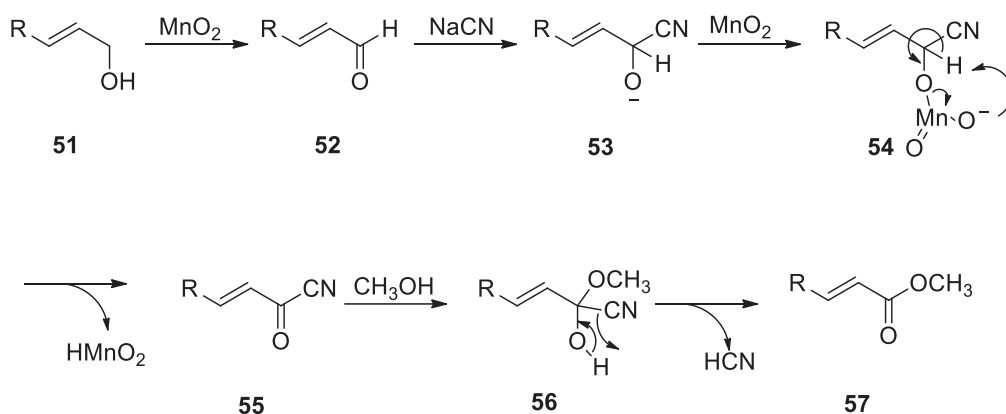


Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxalan-2-il)-nona-2,6-dien-1-ol (**40**)

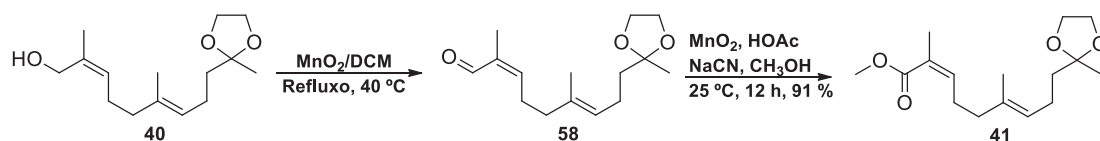
A conversão do álcool alílico ao respectivo éster metílico ocorre em duas etapas. Na primeira, o álcool alílico é oxidado para aldeído utilizando óxido de manganês ativado, na qual o MnO_2 é um agente oxidante efetivo e seletivo para esta reação de oxidação. (FIESER L. F.; FIESER, M. 1967). Na segunda etapa (Esquema 27), o aldeído é convertido no intermediário (**53**), empregando-se cianeto de sódio, a tornando-se suscetível à oxidação pelo dióxido de manganês, formando o composto (**55**). O éster é finalmente formado quando o metanol adiciona-se ao grupo carbonila e é liberada uma molécula de ácido cianídrico (**57**) (WANG, Z. 2010).



Esquema 27: Esquema de conversão de álcool alílico genérico em seu respectivo éster metílico.

O dióxido de manganês é altamente seletivo na oxidação de álcoois alílicos e benzílicos na presença de álcoois saturados. Embora o MnO_2 seja capaz de oxidar álcoois saturados, esta reação envolve aquecimento durante longos períodos, enquanto a oxidação de álcoois alílicos ou benzílicos ocorre em poucas horas à temperatura ambiente. Tal seletividade pode ser explicada pela formação de um complexo com os elétrons π entre a ligação dupla carbono-carbono (ou anel aromático) no álcool e algum ácido de Lewis contido na superfície das partículas de MnO_2 . Uma segunda possibilidade desta seletividade pode ser atribuída à termodinâmica favorável envolvida na formação de um composto carbonilado conjugado com um sistema insaturado (BLACKBURN, L.; WEI, X.; TAYLOR, R. J. K.. 1999).

.Na oxidação do álcool alílico **40** com MnO_2 ativado, inicialmente formou-se o aldeído 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)nona-2,6-dienal (**58**) e, em seguida, o éster desejado **40** (Esquema 28).



Esquema 28: Preparo do éster **41**.

Pelo espectro na região do infravermelho de **41** (Figura 41), tem-se uma banda em 1710 cm^{-1} , referente à ligação dupla carbono-oxigênio presente no grupo carboxila. Esta banda apresenta-se deslocada para um número de onda menor devido à presença de uma ligação dupla carbono-carbono adjacente ao carbono do grupo carboxila, resultando no deslocamento dos elétrons π entre essas ligações duplas. Essa conjugação aumenta o caráter de ligação simples das ligações carbono-oxigênio e carbono-carbono, diminuindo a energia destas ligações e,

consequentemente, diminuindo a frequência de absorção da carboxila (PAVIA, D. L. *et. al.* 2010).

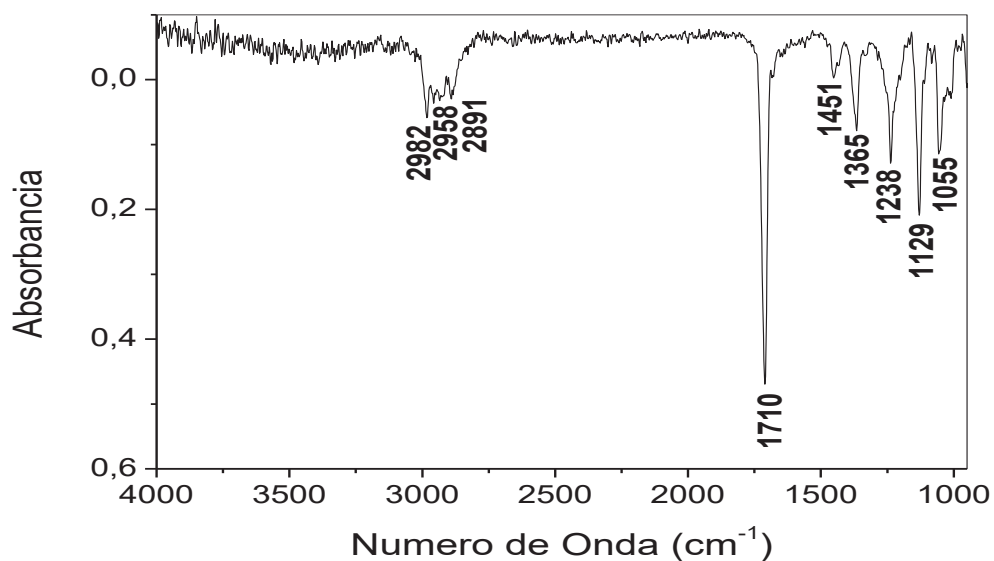


Figura 41: Espectro na região do Infravermelho do composto 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)nona-2,6-dienoato de metila (**41**).

No espectro de RMN de ^{13}C de **41** (Figura 42), observa-se agora a presença de um sinal em 168,9 ppm, referente ao carbono do grupo carboxila. Em 51,6 ppm está presente o sinal que caracteriza o carbono da metila ligada à carboxila, caracterizando a formação do éster.

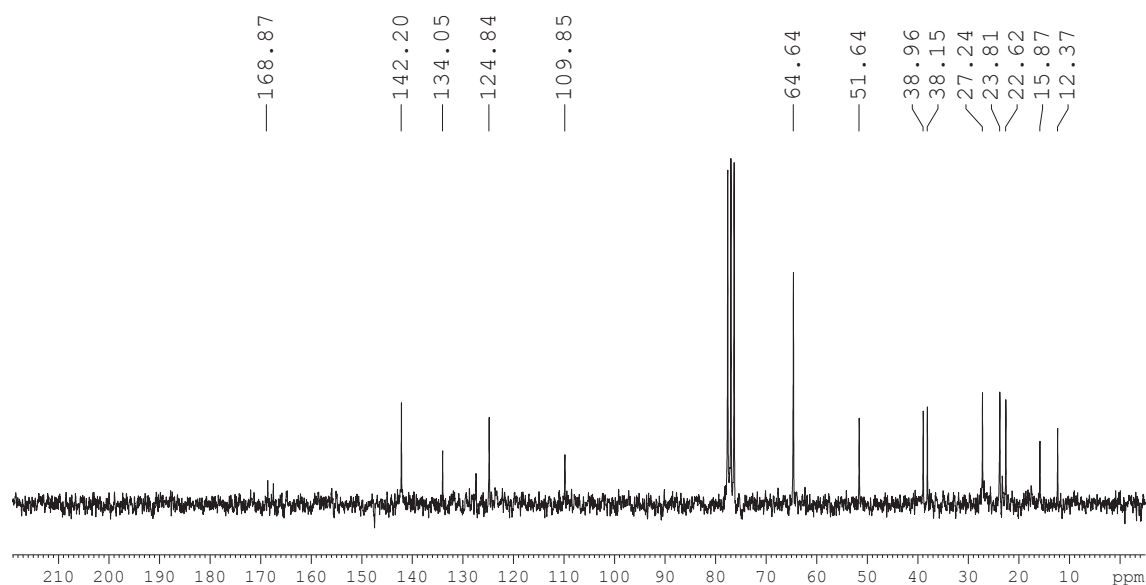
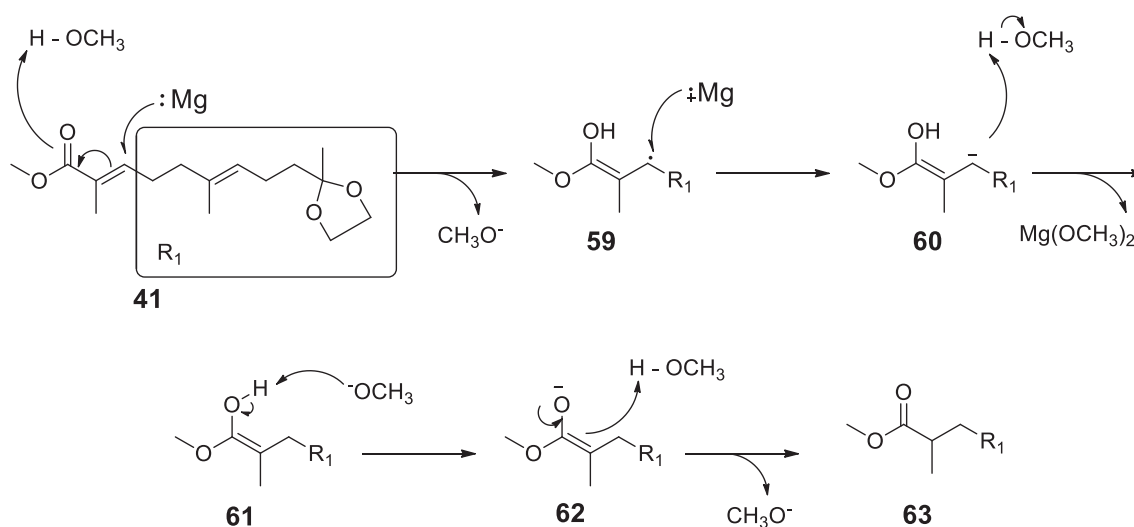


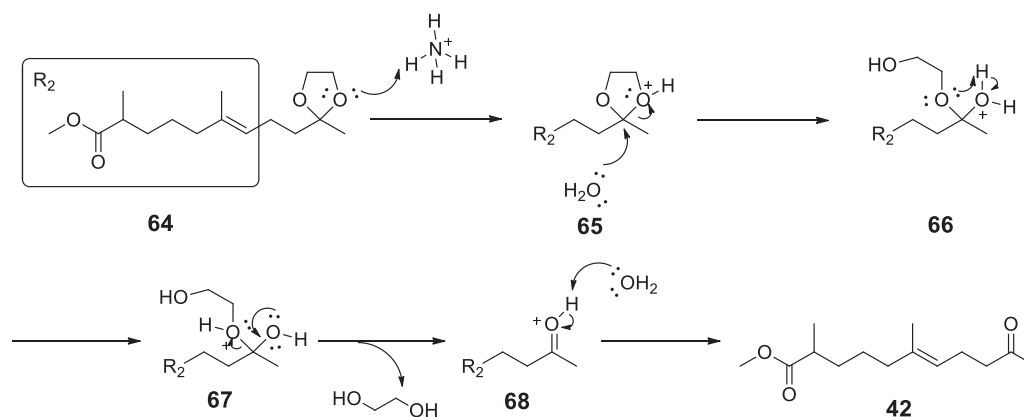
Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)nona-2,6-dienoato de metila (**41**).

A utilização de magnésio metálico e metanol em reações de redução possibilita a redução de grupos funcionais, tais como nitro, oximas, cetonas e halogênios, o que foi descoberto por Zechmeister na década de 1920 (ZECHMEISTER, L. 1926). Entretanto, o seu uso pode ser expandido não apenas para redução seletiva de grupos funcionais, mas também a redução de ligações duplas e triplas carbono-carbono na posição α de diversos grupos funcionais. Entre eles, encontram-se nitrilas (COREY, E. J.; WATT, D. S. 1973), amidas (BRETTLE, R.; SHIBIB, S. M. 1980), ésteres (YOUN, I. K. *et al.* 1986) e anéis aromáticos (HUTCHINS, R. O. *et al.* 1989). A vantagem deste método quando comparado aos outros métodos de hidrogenação consiste na redução regiosseletiva da ligação dupla carbono-carbono conjugada com ligação dupla carbono-oxigênio da carboxila presente no grupamento éster mesmo com a presença de outras insaturações não conjugadas. Um possível mecanismo da redução empregando-se magnésio e metanol para redução de ésteres α,β insaturados é mostrado no Esquema 29. Inicialmente um elétron do magnésio metálico é adicionado ao carbono β éster de **41**, em seguida ocorre a migração da ligação dupla carbono-carbono e o oxigênio é protonado pelo metanol, formando o radical **59**. Um segundo elétron do magnésio metálico é então transferido, formando um par de elétrons no carbono β hemicetal **60**, o qual abstrai um próton de uma molécula de metanol, levando ao intermediário **61**. A hidroxila é então desprotonada por um ânion metóxido, deixando uma carga negativa no átomo de oxigênio (**62**). A ligação dupla carbono-oxigênio é então reestabelecida e os elétrons π da ligação dupla carbono-carbono abstrai um próton do metanol, formando o éster **63**. O produto é obtido em uma mistura racêmica, pois a abstração de um próton pelo intermediário **62** não ocorre de maneira estereosseletiva.



Esquema 29: Proposta de mecanismo para a reação de hidrogenação do éster α - β insaturado **41**, utilizando magnésio metálico e metanol.

Após o período de 12 h de agitação à temperatura ambiente, a solução com o éster **41**, magnésio metálico e metanol tornou-se turva, devido à formação do metóxido de magnésio. A solução saturada de cloreto de amônio foi adicionada até que a mistura permanecesse límpida. A agitação da fase orgânica em presença de cloreto de amônio permitiu ainda a hidrólise do grupamento cetá (Esquema 30), formando diretamente o produto de desproteção, o ceto-éster **42**.



Esquema 30: Mecanismo de desproteção do grupo carbonila.

Analisando o espectro de RMN de ^1H de **42** (Figura 43) é possível observar apenas um tripleto na região entre 5 e 7 ppm, onde encontram-se os sinais referentes a hidrogênios ligados a carbonos com hibridização sp^2 , indicando a redução da ligação dupla na posição α do grupamento éster. Ainda no espectro de RMN de ^1H não verifica-se mais um simpleto próximo a 4 ppm, referente aos hidrogênios presentes no grupo protetor.

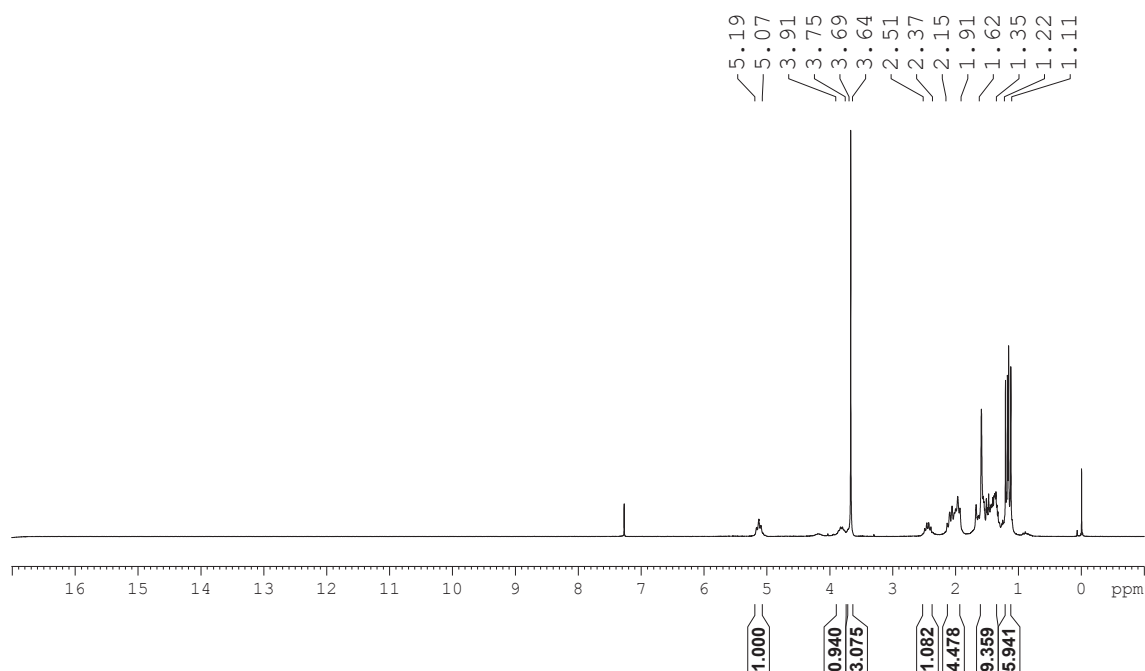


Figura 43: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto 2,6-dimetil-10-oxoundec-6-enoato de metila (**42**).

O espectro de RMN de ^{13}C de **42** (Figura 44) apresenta um sinal em 208,6 ppm, referente ao carbono carbonílico, enquanto o sinal presente em 177,1 ppm indica a presença de um grupo carboxila. A ausência do sinal próximo a 64 ppm (referente aos carbonos do grupo protetor utilizado) mostra que o grupo carbonila foi desprotegido. Alguns sinais apresentam-se duplicados, como por exemplo os sinais entre 120 e 140 ppm devido à mistura de diastereisômeros.

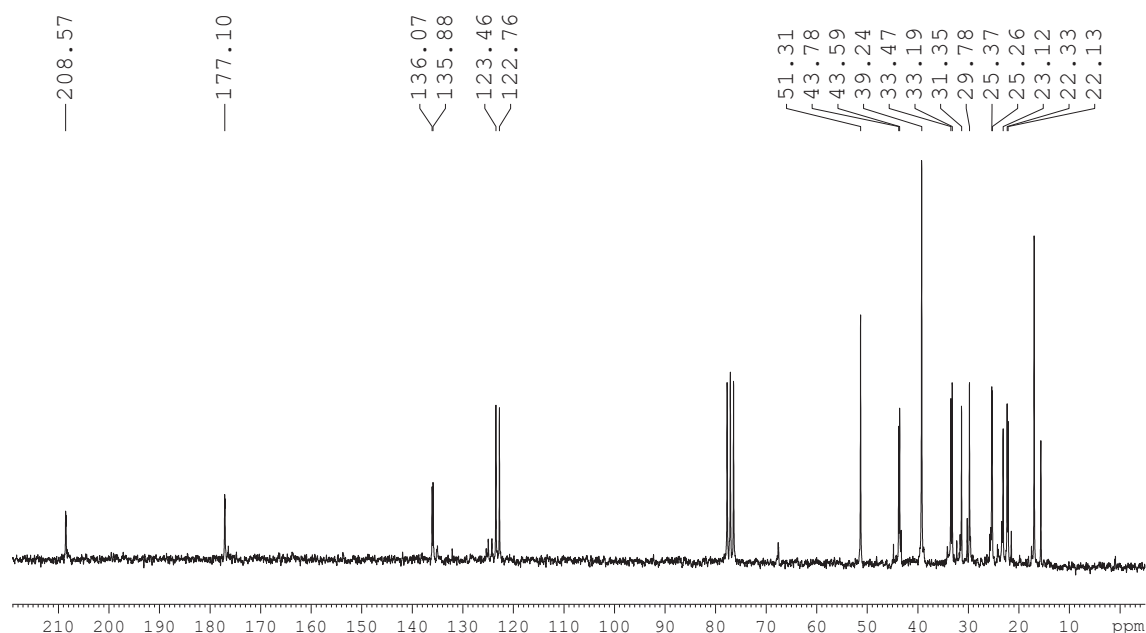
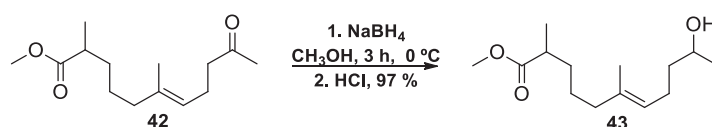


Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 2,6-dimetil-10-oxoundec-6-enoato de Metila (42).

A reação de redução de cetonas com boro hidreto de sódio (NaBH_4) fornece álcoois secundários em altos rendimentos e com fácil purificação. Além disso, o NaBH_4 é seletivo para a redução do grupo carbonila da cetona do composto **5** (Esquema 31), enquanto a carboxila do grupamento éster não reage.



Esquema 31: Preparo do hidróxi éster **43**.

Isto acontece porque os dois grupos funcionais tem efeitos indutivos com diferenças significantes. O grupamento éster possui um carbono e dois oxigênios ligados ao átomo de carbono carboxílico, enquanto a cetona apresenta um oxigênio e dois carbonos ligados ao carbono carbonílico. Devido ao oxigênio apresentar maior eletronegatividade que o carbono, o átomo de carbono carboxílico possui maior carga parcial positiva quando comparado ao carbono carbonílico da cetona. A maior carga parcial positiva na carboxila, a deixaria mais suscetível à uma adição nucleofílica quando comparado à cetona (Figura 45A). Porém, é necessário considerar o efeito da deslocalização eletrônica no éster. Os pares de elétrons isolados do

oxigênio doam densidade eletrônica ao carbono carboxílico. Este efeito não é observado na cetona (Figura 45B).

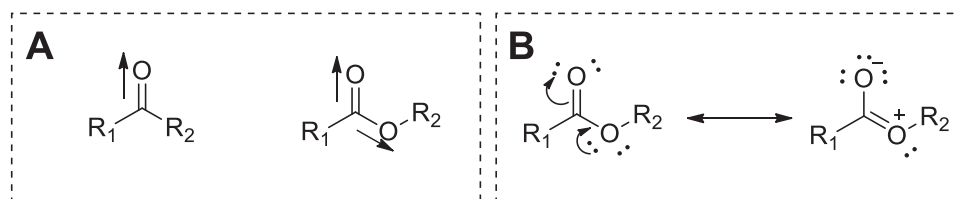


Figura 45: Efeitos indutivos (A) e de deslocalização eletrônica (B) em ésteres e cetonas.

Desta forma, a combinação de efeitos indutivos e de ressonância eletrônica faz com que o carbono carboxílico apresente uma carga parcial positiva menor que o carbono carbonílico da cetona (DALEY, R. F.; DALEY, S. J. 2013). Assim, para a redução de ésteres, é necessário um agente redutor mais forte quando comparado à redução de cetonas.

A formação do composto **43** pode ser evidenciada pelo aparecimento de um sinal entre 3,8 e 3,9 ppm no espectro de RMN de 1H (Figura 46), referente ao hidrogênio carbinólico. O simpleto presente entre 3,6 e 3,7 ppm integrando para três hidrogênios mostra que o grupamento éster não foi reduzido.

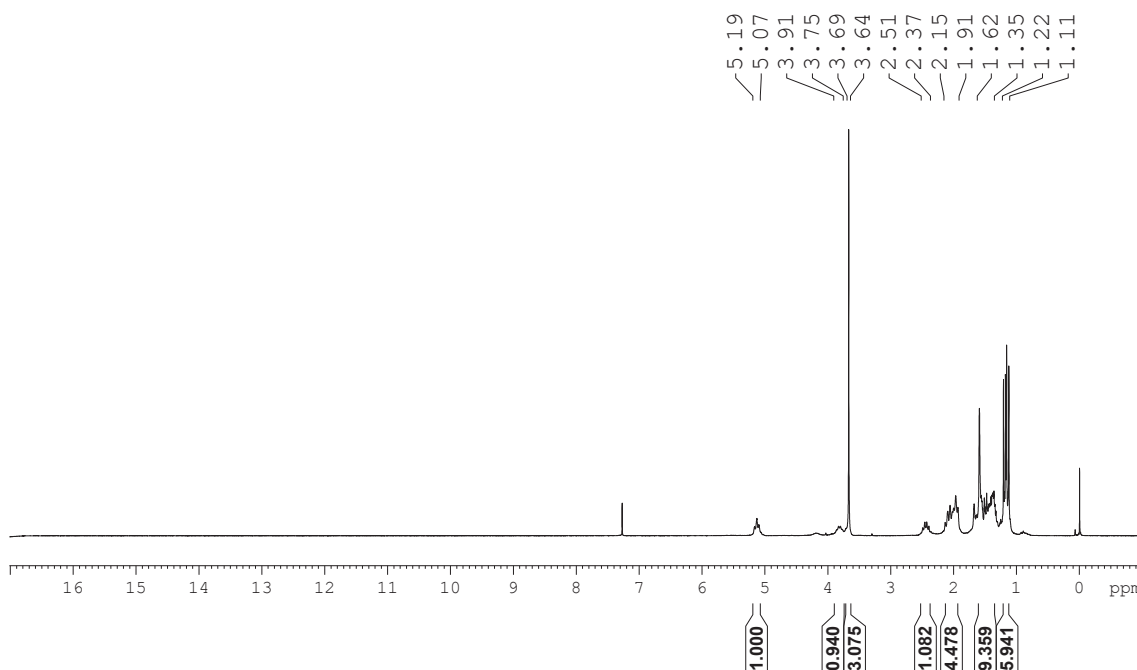


Figura 46: Espectro de RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) do composto 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enoato de metila (**43**).

Por meio do espectro de RMN de ^{13}C de **43** (Figura 47), observa-se um sinal em 177,3 ppm, referente ao carbono do grupo carboxila. O sinal da carbonila acima de 200 ppm não é mais observado e o carbono carbinólico é representado pelo sinal em 67,9 ppm, mostrando a seletividade da reação de redução com boro hidreto de sódio.

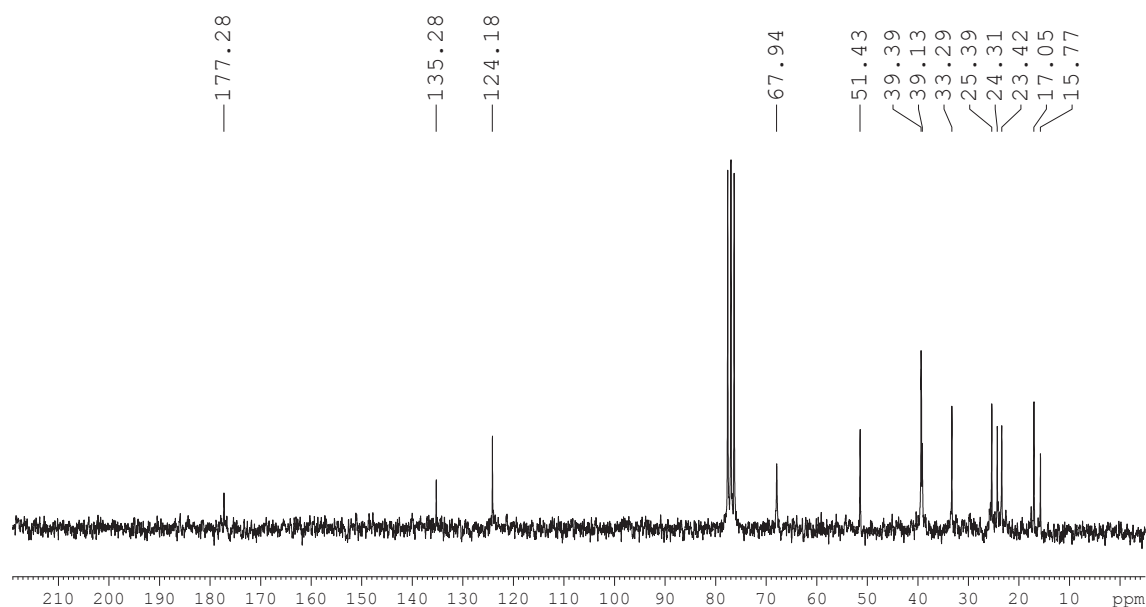


Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enoato de metila (**43**).

Ainda como evidência da formação do hidróxi éster **43**, a banda em 3290 cm^{-1} no espectro na região do infravermelho (Figura 48) representa o estiramento da ligação oxigênio-hidrogênio e mostra a presença de um grupamento hidroxila na molécula, enquanto a banda intensa em 1735 cm^{-1} mostra a presença de um grupamento carboxila de éster.

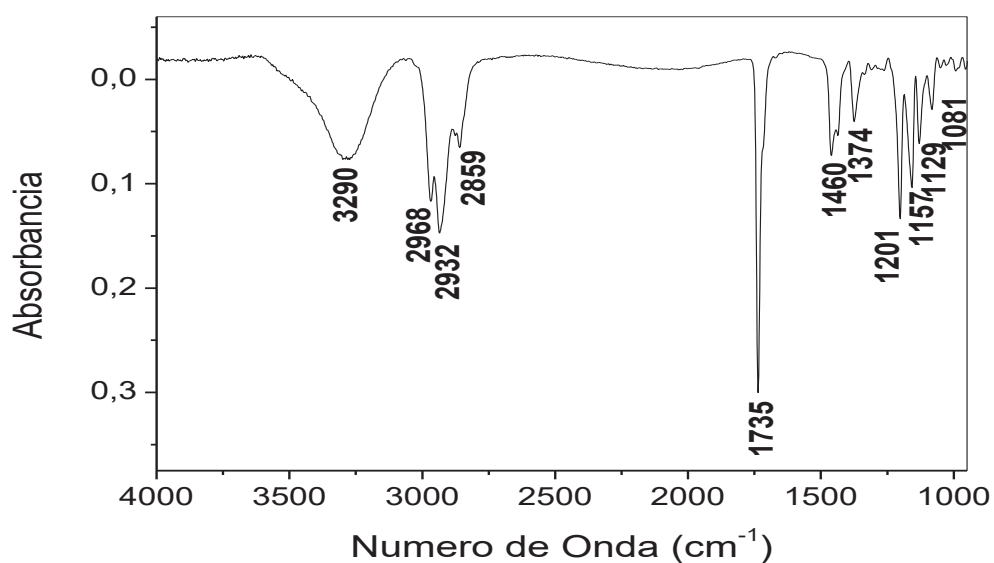


Figura 48: Espectro na região do Infravermelho do composto 10-hidróxi-2,6-dimetilundec-6-enoato de metila (**43**).

A hidrólise básica de ésteres é uma das reações mais conhecidas da química orgânica. Esta reação ocorre em fase aquosa ou em misturas de água e metanol ou etanol. Inicia-se com a adição do íon hidróxido à carboxila, formando um intermediário tetraédrico, e em seguida ocorre a eliminação do alcóxido e forma-se o carboxilato correspondente. Devido à alta polaridade do hidróxi ácido **44** formado, o produto da reação de hidrólise foi derivatizado com *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) (Figura 49) para que fosse caracterizado por espectrometria de massas.

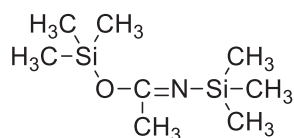
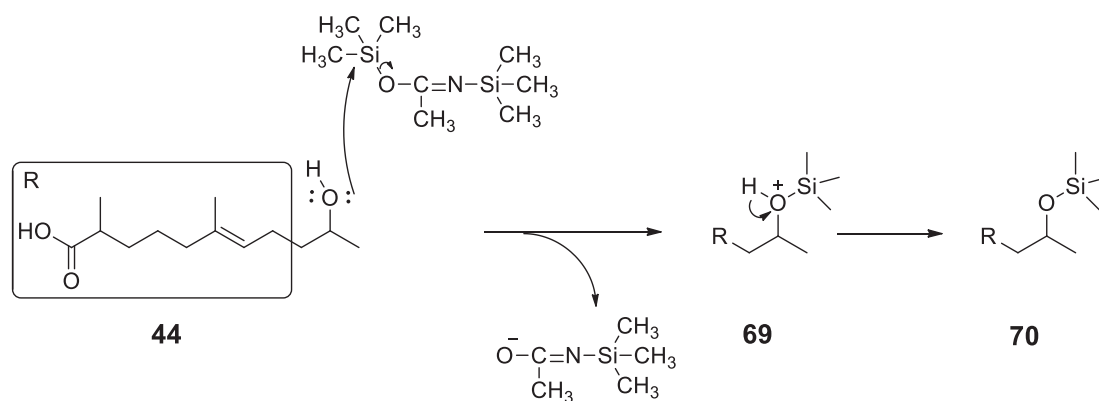


Figura 49: Estrutura química do *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida.

O produto da derivatização com BSA possui um grupo trimetilsilila em cada hidroxila do hidróxiácido, diminuindo a polaridade do composto. No Esquema 32 é mostrado o mecanismo de derivatização com BSA para um dos grupos hidroxilas presentes no hidróxi-ácido.



Esquema 32: Mecanismo de derivatização de grupos hidroxila com BSA.

O fragmento com m/z 357 indica a perda de um grupo metila pelo composto derivatizado, enquanto o pico base de m/z 73 mostra a presença do grupamento trimetilsilila (Figura 50).

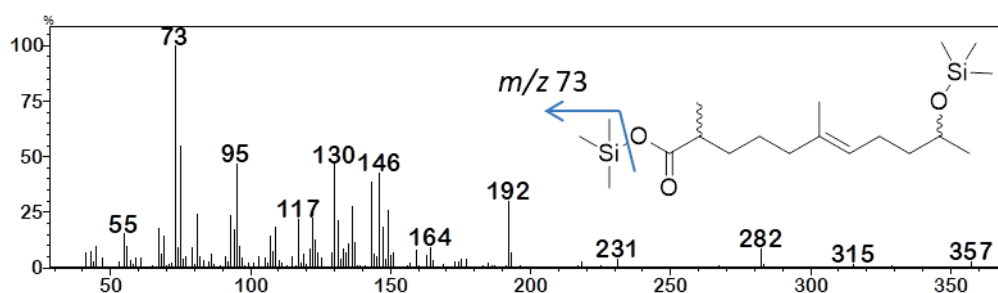


Figura 50: Espectro de massas do composto ácido 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enóico (**44**) derivatizado com BSA.

Na análise de RMN de ^{13}C do hidróxi ácido **44** (Figura 51) observa-se um sinal em 182,5 ppm, referente ao carbono do grupo carboxila. O carbono carbinólico é representado pelo sinal em 67,7 ppm. Não é mais observado um sinal próximo a 51 ppm, relativo ao carbono da metila ligada ao grupamento éster. Com base nesses dados, é possível afirmar que a reação de hidrólise levou ao hidróxi ácido desejado **44**.

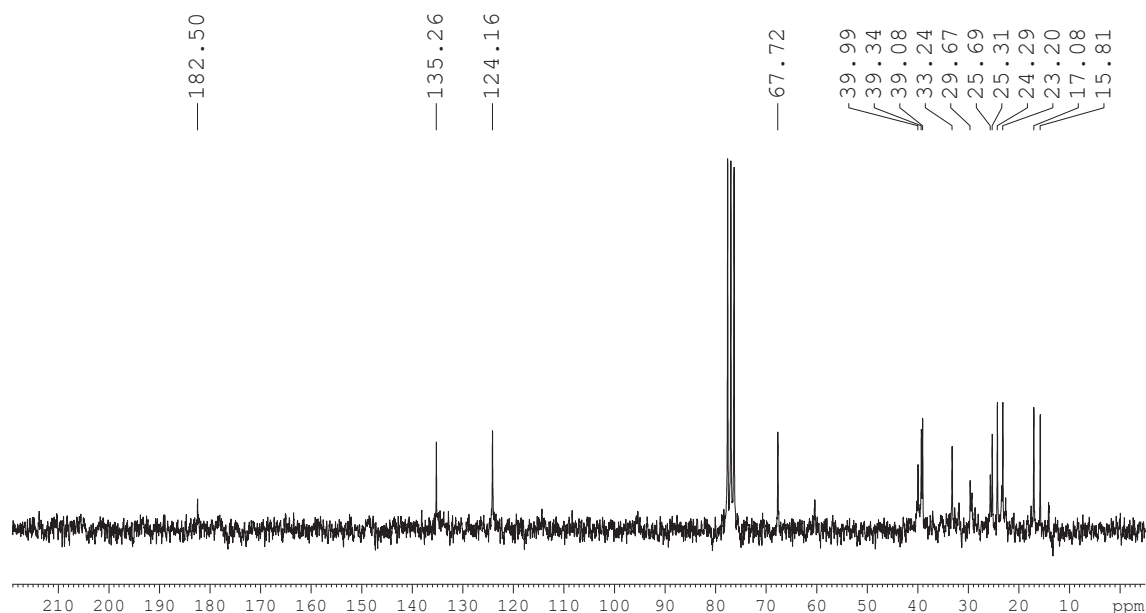
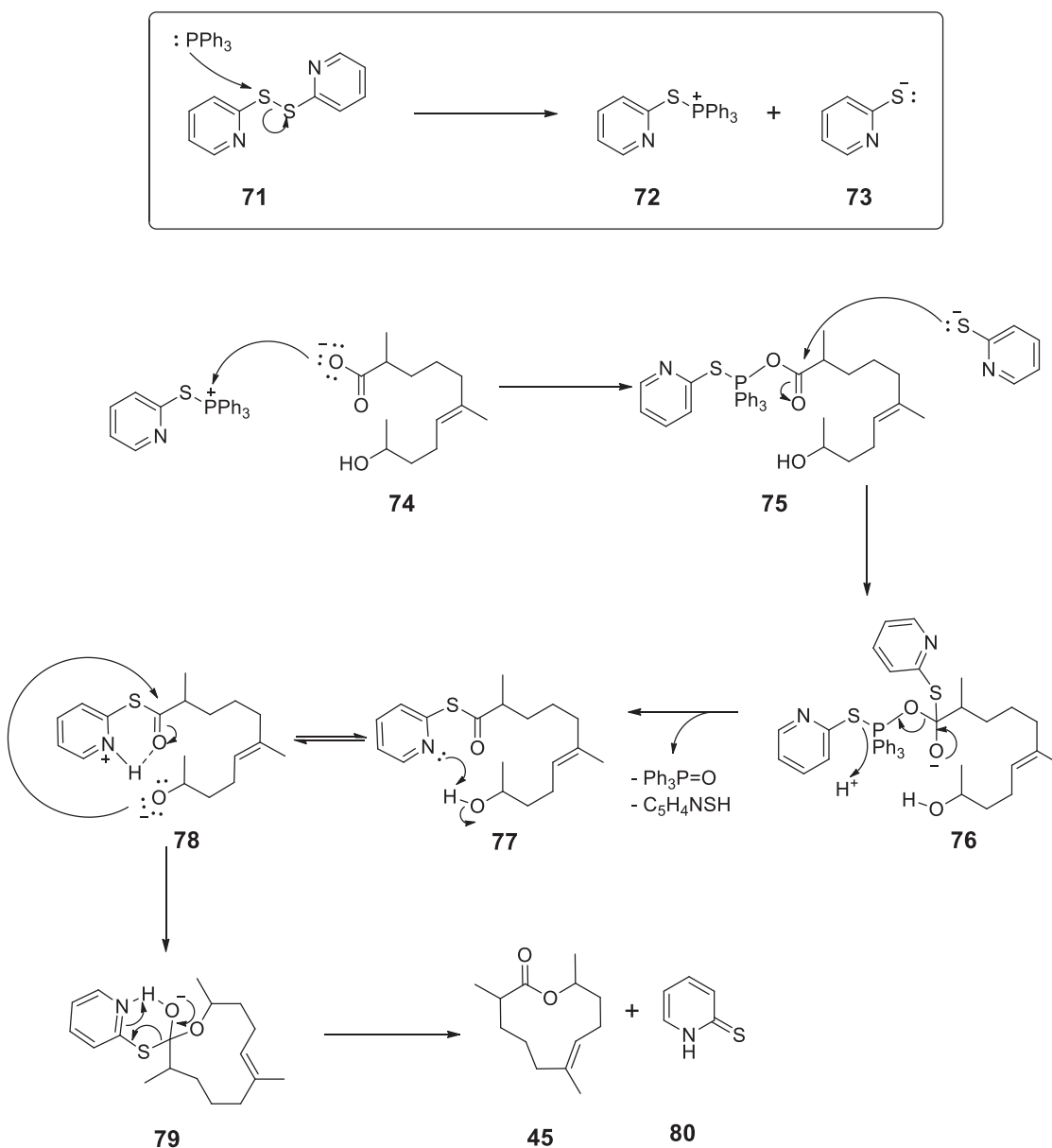


Figura 51: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enóico (**44**).

Na reação de macrociclicização pelo método de Corey-Nicolaou (Esquema 33), primeiramente a trifenilfosfina faz um ataque nucleofílico no átomo de enxofre da 2,2'-ditiodipiridina. O hidróxi-ácido tem o grupo ácido carboxílico desprotonado e, o átomo de oxigênio contendo uma carga negativa, realiza um ataque nucleofílico no átomo de fósforo do intermediário **72**. Em seguida, o ânion **73** ataca o carbono carboxílico e, ocorre a liberação de uma molécula de óxido de trifenilfosfina e uma molécula de mercaptopiridina, formando o 2-piridinatiol éster **77**, o qual permanece em equilíbrio com a sua forma desprotonada (**78**) (COREY, E. J.; NICOLAOU, K. C. 1974).

As ligações de hidrogênio levam à molécula a adquirir uma conformação determinada, a qual permite o ataque nucleofílico do grupo hidroxila ao carbono carbonílico. Em seguida, é eliminado uma molécula de piridina-2-(*1H*)-tione (**80**) e a lactona **45** é então formada. (KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. 2005).



Esquema 33: Mecanismo de lactonização pelo método de Corey-Nicolaou.

Para a reação de lactonização, a conversão do éster simples em seu piridina tiolester é de grande importância, pois a transferência do próton observada em **77** e **78**, é mais favorecida quando comparada com ésteres. O intermediário dipolar **78** é gerado pela transferência interna de um próton, e adquire uma conformação comandada pela eletrostática, a qual facilita a reação de ciclização (COREY, E. J.; NICOLAOU, K. C. 1974).

A formação do composto **45** pode ser verificada por meio do RMN de ^{13}C (Figura 52), o qual apresenta um sinal em 175,8 ppm, referente ao grupo carboxila. Os carbonos com hibridização sp^2 apresentam seus sinais entre 120 e 135 ppm.

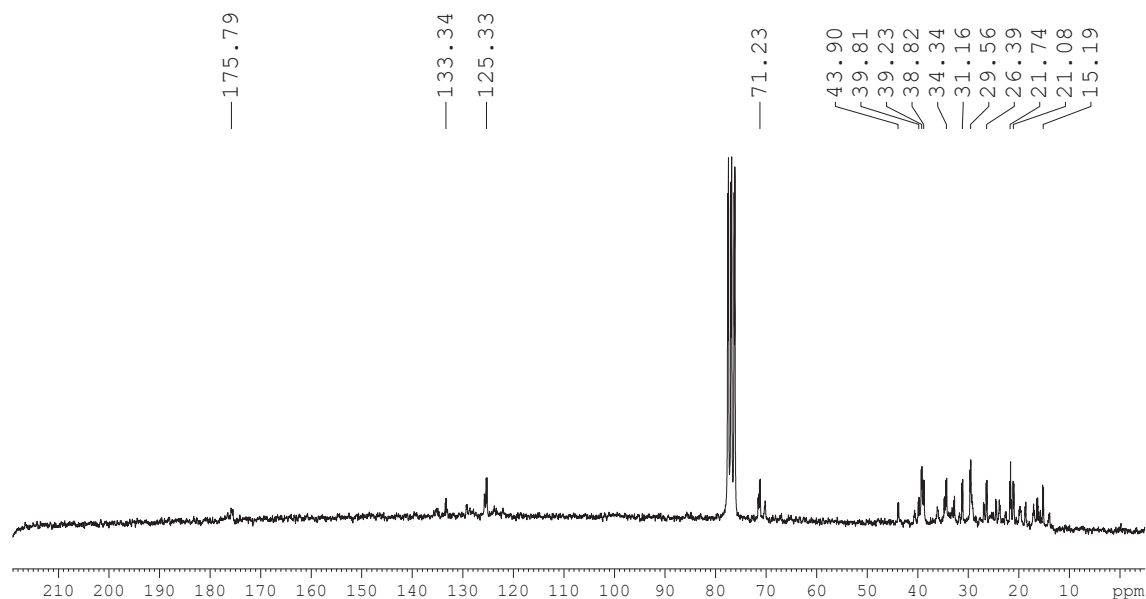


Figura 52: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona (**45**).

O espectro de massas do produto da reação de lactonização possui íon molecular com m/z 210, e o pico base apresenta m/z 95. Ainda são observados os fragmentos com m/z 168 e 109, os quais também estão presentes no espectro de massas do composto natural. A comparação entre os espectros de massas do composto extraído das glândulas odoríferas dos machos da espécie *Heliconius erato* Phyllis e o composto sintético **45** pode ser verificada na Figura 53.

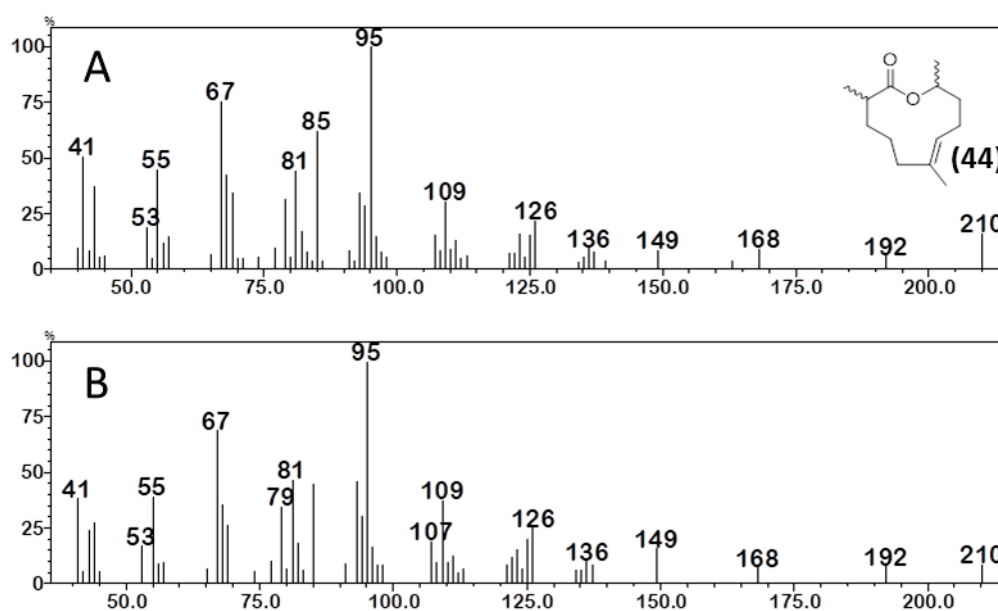


Figura 53: Comparação entre os espectros de massas do composto **45** sintético (A) e o composto produzido naturalmente (B).

Comparando-se os espectros de massas do composto natural com o sintético é possível observar que são idênticos. Além disso, o tempo de retenção de um dos pares de enantiômeros formados na síntese apresenta o mesmo tempo de retenção do composto natural (Figura 54).

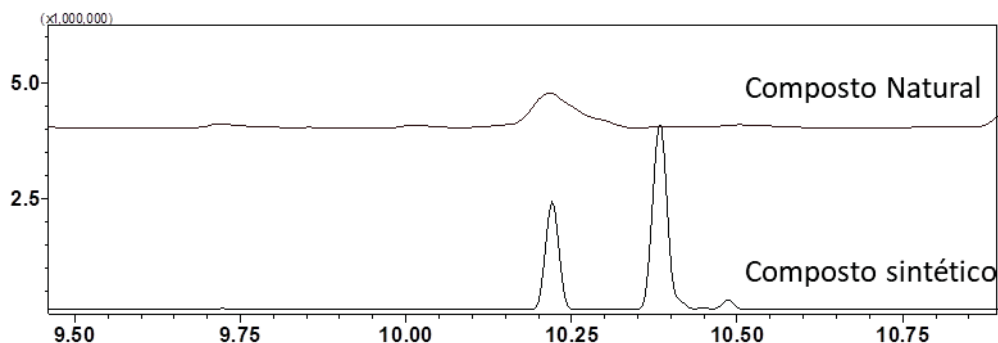


Figura 54: Cromatograma com comparação entre o tempo de retenção do composto **45** e o composto natural.

O espectro na região do infravermelho do composto sintético também mostrou-se idêntico ao do composto natural (Figura 55), o qual apresentou a banda em 1722 cm^{-1} referente ao grupo carboxila e uma banda em 967 cm^{-1} , caracterizando a geometria da ligação dupla carbono-carbono como *E*.

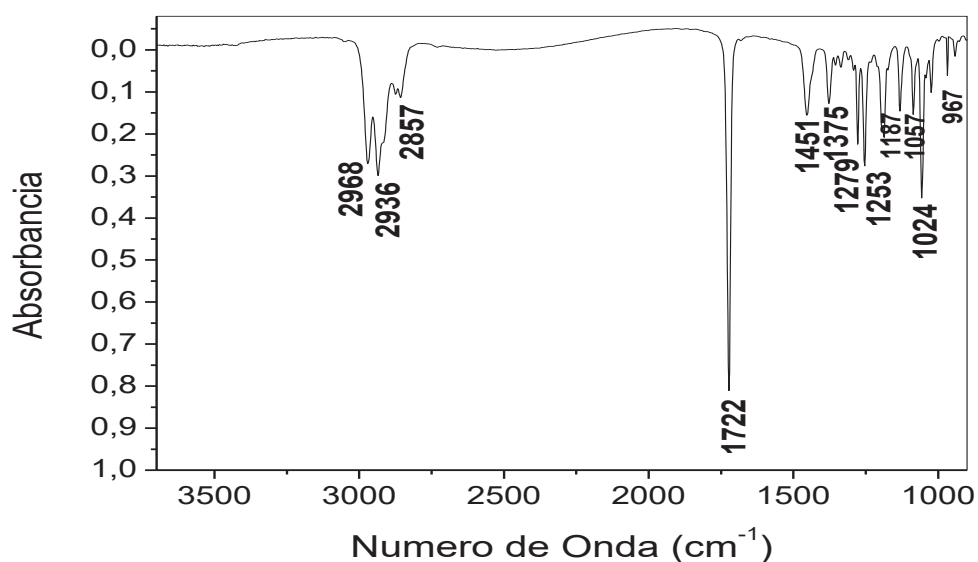


Figura 55: Espectro na região do Infravermelho do composto (*E*)-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona (**45**).

Testes de bioensaio com 10 fêmeas da espécie *Heliconius erato* Phyllis foram realizados. Para a realização deste teste, preparou-se uma solução da mistura dos isômeros do composto **45** em hexano com concentração próxima a verificada no extrato natural e aplicou-se 10 µL sobre a glândula odorífica de fêmeas virgens. Após 30 s, estas foram colocadas na presença de machos da mesma espécie, e observou-se durante 3 min. Em 100% dos testes realizados, a fêmea foi rejeitada pelos indivíduos machos, mostrando que o composto (*E*)-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona tem atividade antiafrodisíaca sobre a espécie. Assim, pode-se concluir que a lactona proposta é o feromônio antiafrodisíaco produzido pelos machos da espécie *Heliconius erato* Phyllis.

4.5 Determinação estereoquímica do composto (*E*)-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona produzido naturalmente

A determinação da configuração absoluta de um feromônio é de grande importância e deve ser investigada para esclarecer as relações entre estereoquímica e bioatividade (MORI, K.; 1996). Os organismos utilizam a quiralidade para enriquecer e diversificar seu sistema de comunicação e, desta forma, podem produzir compostos nos quais apenas um ou alguns de seus estereoisômeros são biologicamente ativos (MORI, K.; 2000).

O composto sintético **45** possui dois estereocentros, um localizado no carbono 2 e o outro no carbono 10 (Figura 56). Desta forma, o composto **45** possui quatro estereoisômeros.

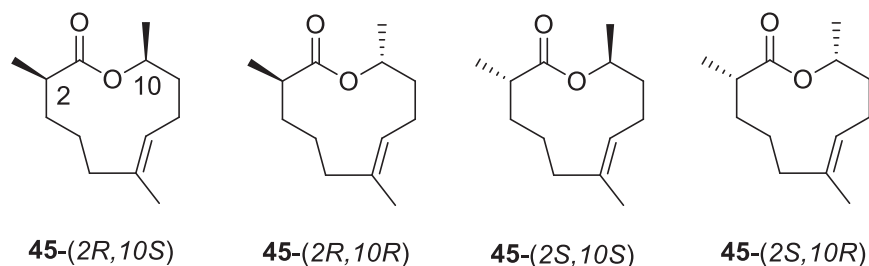


Figura 56: Estereoisômeros do composto (*E*)-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona.

Analizando o composto sintético em CG utilizando uma coluna de fase estacionária quiral β-ciclodextrina (β DEX 325, Supelco) observou-se a presença de quatro picos, os quais representam os quatro estereoisômeros formados na síntese da lactona **45**. O método utilizado para a resolução dos quatro enantiômeros de **45** mantinha a coluna inicialmente a 50 °C, e esta temperatura foi mantida por um minuto. Após esse tempo, a temperatura sofreu acréscimos de 1 °C.min⁻¹ até alcançar 200 °C, mantendo-se nesse valor por 5 min. Comparando-se os isômeros

do composto sintético com o composto natural, verificou-se que apenas um dos isômeros é produzido naturalmente (Figura 57).

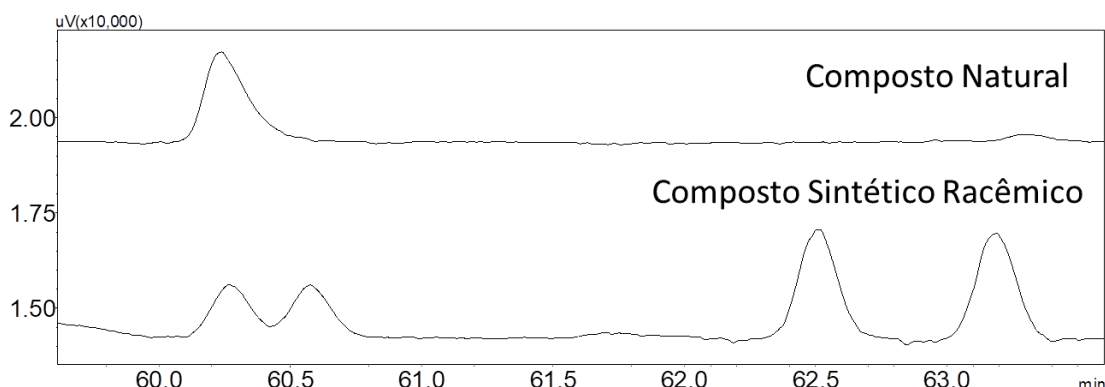
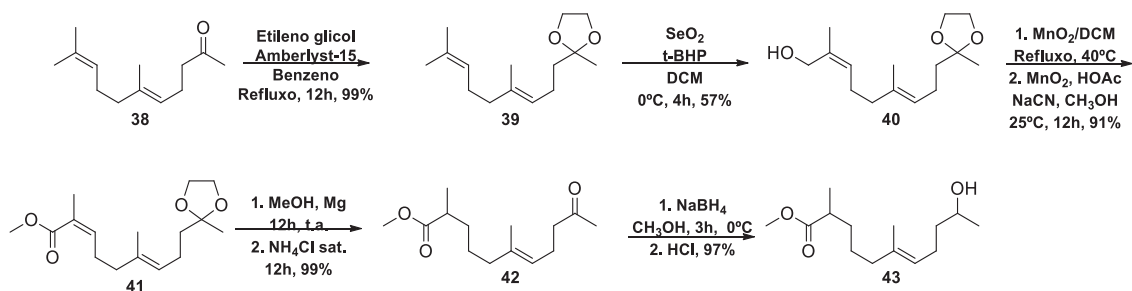


Figura 57: Cromatograma com a comparação entre os enantiômeros de (*E*)-2,6,10-trimetiloxacicloundec-6-enona e composto natural.

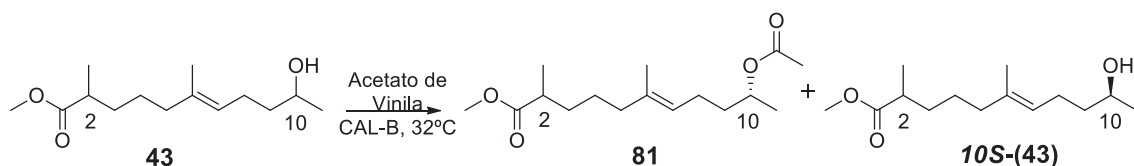
Assim, para a determinação da configuração absoluta do composto produzido naturalmente, a configuração absoluta do centro estereoquímico presente em C-10 na lactona **45** foi definido por meio de uma resolução cinética enzimática. Com a configuração absoluta de um dos estereocentros conhecida, o outro estereocentro presente em C-2 será definido por análises de NOESY (RMN 2D).

Partindo-se do isômero *E* da geranilacetona, o grupo carbonila foi protegido com etileno glicol e Amberlyst-15[®], e em seguida foi realizada uma reação de oxidação alílica com SeO₂ e *t*-BuOOH, formando o álcool alílico. Pela reação de oxidação de Corey com MnO₂ ativado, NaCN, ácido acético e metanol, o álcool alílico foi transformado em seu éster metílico correspondente. A ligação dupla carbono-carbono conjugada com a ligação dupla carbono-oxigênio do grupamento éster foi reduzida com magnésio e metanol e o grupamento carbonila foi desprotegido com solução satura de cloreto de amônio. Realizou-se então uma redução quimiosseletiva da carbonila do grupamento cetona com boro hidreto de sódio, formando o hidroxiéster. Todas estas etapas foram realizadas com os mesmos procedimentos já descritos na rota sintética racêmica, as quais estão descritas nos itens 3.14 a 3.18 e são mostradas no Esquema 34.



Esquema 34: Rota sintética parcial para determinação da configuração absoluta do composto natural.

Para a determinação da configuração absoluta do centro estereoquímico presente no carbono C-10, realizou-se uma resolução cinética enzimática utilizando o composto **43**, acetato de vinila e lipase de *Candida antarctica* – fração B (CAL-B). A enzima CAL-B catalisa a reação de acetilação apenas para o isômero (*R*), formando o diéster **81** (Esquema 35) seguindo a regra de Kazlauskas para tal enzima (KAZLAUSKAS, *et. al*, 1991). O composto **81** apresentou rotação ótica de $[\alpha]_D^{25} = +23,2$ ($c = 1,0$; CHCl_3).



Esquema 35: Acetilação seletiva do espereoisômero *R* do hidroxiéster **43** com CAL-B.

Com o composto **43** de forma racêmica acetilado, foi possível verificar a resolução em quatro picos, referente aos quatro estereoisômeros presentes na mistura. Após a resolução cinética enzimática, apenas um par de estereoisômeros foi acetilado (Figura 58), mostrando que a resolução cinética enzimática foi seletiva para o composto **43** com C-10 de configuração absoluta *R*. A resolução dos quatro estereoisômeros do composto **42** acetilado foi obtida mantendo-se a coluna inicialmente a 50 °C, mantendo-se esta temperatura durante um minuto. Após esse tempo, a temperatura sofreu acréscimos de 1 °C min⁻¹ até atingir 100 °C, mantendo-se nesse valor por 700 min.

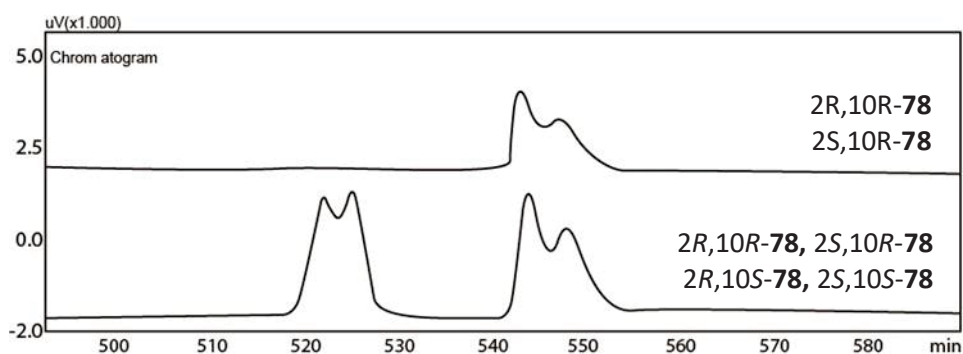


Figura 58: Cromatograma do produto da reação de acetilação seletiva do composto **43** por meio de resolução cinética enzimática com CAL-B.

Desta forma, foi possível obter os compostos com o centro estereoquímico presente em C-10 de forma pura por meio da separação em uma coluna cromatográfica. O composto acetilado, o qual possui configuração absoluta de C-10 definida como *R*, foi hidrolisado formando o hidróxi ácido correspondente, o qual apresentou rotação ótica de $[\alpha]_D^{25} = +19,5$ ($c = 1,0$; CHCl_3). O hidróxi ácido foi submetido à reação de lactonização de Corey-Nicolaou e verificou-se que um dos isômeros formados apresentava o mesmo tempo de retenção do composto natural (Figura 59). Isto indica que o composto produzido naturalmente possui o estereocentro presente em C-10 apresenta configuração absoluta *R*.

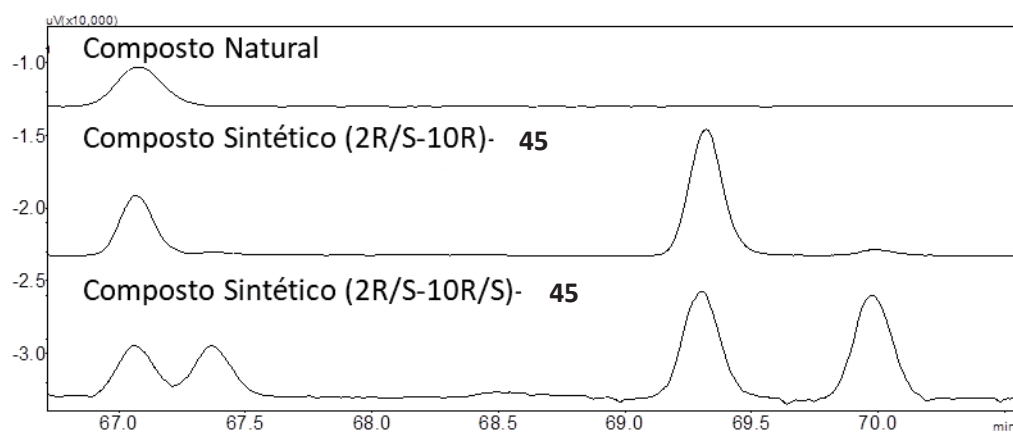


Figura 59: Cromatogramas comparando os tempos de retenção entre o composto natural, composto sintético com o centro estereoquímico em C-10 definido como *R* e o composto **45** na forma racêmica.

O par de diastereoisômeros com o estereocentro em C-10 definido como *R* foi então separado por coluna cromatográfica, utilizando como eluente hexano-acetato de etila na

proporção 99:1. A separação dos diasterisômeros de (2*R*/*S*-10*R*)-**45** foi verificada por meio de análise de CG-EM (Figura 60).

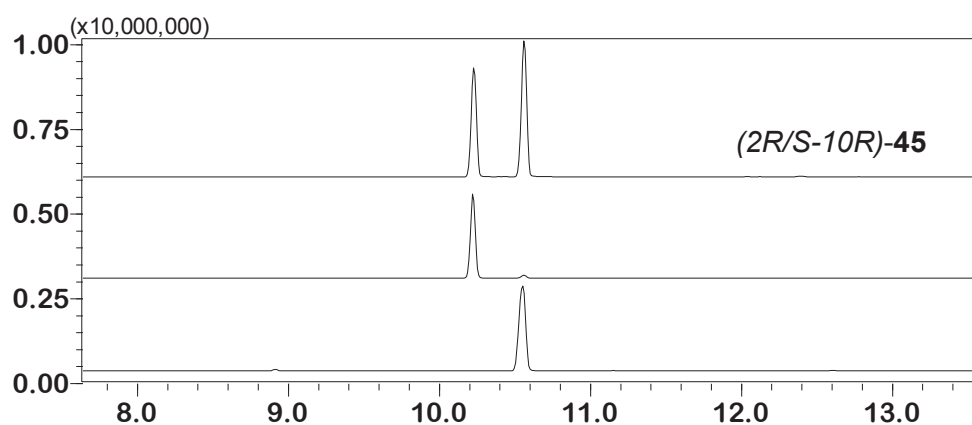


Figura 60: Cromatograma da separação dos diasterisômeros do composto (2*R*/*S*-10*R*)-**45**.

A partir da técnica NOESY, é possível determinar configurações e conformações de moléculas, visto que os espectros NOESY apresentam picos cruzados resultantes de interações espaciais. Quaisquer núcleos de ^1H que possam interagir entre si, aparecerão como picos cruzados em um espectro NOESY. Estas interações incluem núcleos diretamente acoplados um com o outro, mas também inclui núcleos não diretamente acoplados, mas localizados próximos no espaço (PAVIA, D. L. *et. al.* 2010). Desta forma, com a configuração absoluta do estereocentro presente em C-10 determinada como *R*, é possível a determinação da configuração absoluta do estereocentro presente em C-2. Para o diasterisômero *syn*-**45** espera-se observar a correlação entre os hidrogênios dos grupamentos metila em C-2 e C10.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste projeto foi possível propor uma estrutura para o cairomônio produzido pelas lagartas da espécie *Anagasta kuehniella* a partir da análise do espectro de massas e do espectro na região do infravermelho do composto natural.

A síntese do macrolídeo (*Z*)-oxaciclononadec-9-enona confirmou que a estrutura proposta para o semioquímico estava correta, pois o espectro de massas do composto sintético mostrou-se idêntico ao do composto natural, assim como o espectro na região do infravermelho. Ainda tem-se como perspectiva a realização de testes de bioensaios com o composto sintético, a fim de investigar o comportamento dos indivíduos da espécie *H. hebetor* na presença do macrolídeo sintético.

O composto (*E*)-2,6,10-trimetiloxaciclundec-6-enona foi identificado como um feromônio antiafrodisíaco produzido pelos indivíduos machos da espécie *Heliconius erato* Phyllis. A estrutura foi identificada através de análises de espectroscopia no infravermelho e espectrometria de massas, bem como pela derivatização do extrato.

Por meio do desenvolvimento uma rota sintética para a síntese do macrolídeo **45** foi possível a confirmação da estrutura do composto natural.

As análises de RMN de ^1H e de ^{13}C , junto com espectros de massas e infravermelho foram utilizadas para a caracterização dos compostos intermediários. Pode-se observar que os espectros de massas do composto encontrado nos machos da espécie *Heliconius erato* Phyllis e do composto sintetizado **45** possuem grande semelhança. Os testes de bioensaios utilizando o composto sintético foram realizados, e as fêmeas da espécie foram rejeitadas pelos machos, mostrando que o composto **45** tem ação antiafrodisíaca. A partir destes fatos, pode-se concluir que a estrutura proposta da lactona (*E*)-2,6,10-trimetiloxaciclundec-6-enona representa um feromônio produzido pelos machos desta espécie.

O estereocentro presente no C-10 foi definido a partir de uma resolução cinética enzimática, utilizando CAL-B. Já o estereocentro no C-2 será determinado por meio de análise de NOESY.

6. REFERÊNCIAS

- AGARWAL, S.; TIWARI, H. P.; SHARMA, J. P. A series second-first-order mechanism for the oxidation of primary and secondary alcohols by Cr(VI) reagents. *Tetrahedron*, v. 46, p. 1963. 1990.
- BACK, T.G. The synthesis of macrocyclic lactones: Approaches to complex macrolide antibiotics. *Tetrahedron*, v. 33, p. 3041. 1977.
- BENSON, W. W.; BROWN, K. S. Jr. & L. E. GILBERT. Coevolution of plants and herbivores: passion flower butterflies. *Evolution*. v. 29. pp. 659–680. 1976.
- BERGSTROM, G. *Pure Appl. Chem.* v. 79. pp. 2305-2323. 2007.
- BLACKBURN, L.; WEI, X.; TAYLOR, R. J. K.; *Chem. Commun.* 1337. 1999.
- BORGES, E. de O.; FACCIONE-HAUSER, M. C. & G. P. R. MOREIRA. Morphology of the prosternal glands of *Heliconius erato* (Lepidoptera: Nymphalidae). *Psyche*. 2010.
- BRITTON, G.; LIAAEN-JANSEN, S.; PFANDER, H. Carotenoids. Volume 2: Synthesis. Birkhäuser Verlag, Berlin. pp. 79-83. 1996.
- BROWN JR., K. S. The biology of *Heliconius* and related genera. *Annual Review of Entomology*. v. 26. pp. 427–457. 1981.
- BUTENANDT, A., BECKMANN, R., STAMM, D., HECKER, E., Über den sexual-lockstoff des seidenspinners *Bombyx mori* - Reindarstellung und konstitution. *Zeitschrift Fur Naturforschung Part B-Chemie Biochemie Biophysik Biologie Und Verwandten Gebiete*, v. 14, p.283-284, 1959.
- Chapman, R. F. *The Insects Structure and Functions*. Cambridge University Press. v. 4. 1998.
- COREY, E.J.; BRUNELLE, D.J.; Stork, P.J. *Tetrahedron Lett.*, 3405. 1976.
- COREY, E. J.; NICOLAOU, K. C. Na Efficient and Mild Lactonization Method for the Synthesis of Macrolides. *J. Am. Chem. Soc.* v. 96, pp 5614-5616. 1974.

COREY, E. J.; SUGGS, W. Pyridinium Chlorochromate. An Efficient Reagent for Oxidation of Primary and Secondary Alcohols to Carbonyl Compounds. *Tetrahedron Letters*, n. 31, pp. 2647-2650. 1975.

CRUZ, I.; FIGUEIREDO, M. L.; MATOSSO, M. Controle biológico de *Spodoptera frugiperda* utilizando o parasitoide de ovos *Trichogramma*. Embrapa, Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. Circular técnica, n. 30, p. 40. 1999.

DALEY, R. F.; DALEY, S. J. *Organic Chemistry*. v.1. p. 292-295. 2013.

DARWISH, E.; EL-SHAZLY, M.; EL-SHERIF, H. The choice of probing sites by *Bracon* *Hebetor* Say (Hymenoptera: Braconidae) foraging for *Ephestia kuehniella* Zeller (Lepidoptera: Pyralidae). *Journal of Stored Products Research*. v. 39. p. 265-276. 2003.

DEITERS, A.; MARTIN, S. F. Synthesis of Oxygen- and Nitrogen-Containing Heterocycles by Ring-Closing Metathesis. *Chem. Rev.* v. 104, p. 2199-2238. 2004.

DONOHUE, T. J.; KERSHAW, N. M.; ORR, A. J.; WHEELHOUSE, K. M.P.; FISHLOCK, L. P.; LACY, A. R.; BINGHAM, M.; PROCOPIOU, P. A. Flexible metathesis-based approaches to highly functionalised furans and pyrroles. *Elsevier. Tetrahedron*, v. 64, p. 908-820. 2008.

FERREIRA, J. T. B., CORREIA, A. G., VIEIRA, P. C., *Produtos naturais no controle de insetos*, Editora da UFSCAR, São Carlos, 2001.

FERREIRA, V. F.; SILVA, F. C. *Metátese em Síntese Orgânica e o Prêmio Nobel de Química de 2005: do Plástico à Indústria Farmacêutica*. *Química Nova na Escola*. 2006.

FERREIRA, J. T. B. & P. H. G. ZARBIN. Amor ao primeiro odor: A comunicação química entre os insetos. *Química Nova na Escola* 2(7): 3–6. 1998.

FRANCKE, W.; SCHULZ, S.; *Comprehensive Natural Products II*. Elsevier, Oxford. v. 4. pp. 153-223. 2010.

FÜRSTNER, A.; LANGEMANN, K. *J. Org. Chem.* v. 61, p. 3942. 1996.

GHARBI-BENAROUS, J.; EVRARD-TODESCHI, N.; LADAM, P.; BERTHO, G.; DELAFORGE, M.; GIRAULT, J. P. Conformational analysis of josamycin, a 16-membered macrolide free in solution and bound to bacterial ribosomes. *J. Chem. Soc. , Perkin Trans*, v. 2. pp. 529-543. 1999.

GILBERT, L. E.. Postmating female odor in *Heliconius* butterflies: A male-contributed antiaphrodisiac? *Science*.v. 193, pp. 419–420. 1976.

GILBERT, L. E. Biodiversity of a Central American *Heliconius* community: pattern, process, and problems, p. 403–427. In: P. W. PRICE; T. M. LEWINSON; G. W. FERNANDEZ and W. W. BENSON (Eds.). *Plant-animal interactions: Evolutionary ecology in tropical and temperate regions*. New York, John Wiley and Sons, p. 639. 1991.

GRUBBS, R. H. *Handbook of Metathesis*. Wiley-VCH: Weinheim. Vols. 1, 3. 2003.

HÉRISSON, J. L.; CHAUVIN, Y. Catalyse de transformation des oléfines par les complexes du tungstène. II. Télomérisation des oléfines cycliques en présence d'oléfines acycliques. *Die Makromolekulare Chemie (in French)*. v. 141 (1). pp. 161–176. 1971.

HÖLTING, S.; BITNER, C.; TAMM, M.; DÄHN, S.; COLLATZ, J. STEIDLE, J. L. M.; SHULZ, S. Identification of a Grain Beetle Macrolide Pheromone and its Synthesis by Ring-Closing Metathesis Using a Terminal Alkyne. *Hangering*, v. 17. pp. 5004-5007. 2015.

KUMAR, B.; AGA, M. A.; ROUF, A.; SHAH, B. A.; TANEJA, S. C. Tetrahydropiranyl ether (THPE) formation in hydroxyl group protection and conversion to other useful functionalities. *RSC Adv*. v. 4. p. 21121. 2014.

KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. *Strategic applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Academic Press, Elsevier Academic Press. USA. p. 230.

LAWRENCE, B. M. The use of silver nitrate impregnated silica gel layers in the separation of monoterpene hydrocarbons. *J. Chromatog.*, v. 38. p. 535-537. 1968.

LEAL, W. S. Pheromone Reception. In *Topics in Current Chemistry*. v. 240. pp. 1-36. 2005.

LI, J. J., Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms, Springer, Berlin, 2006.

LOVE, J. A.; MORGAN, J. P.; TRNKA, T. M.; GRUBBS, R. H. A practical and highly active ruthenium-based catalyst that effects the cross metathesis of acrylonitrile. *Angew. Chem., Int. Ed.*, v. 41, pp. 4035-4037. 2002.

MENG, Q.; HESSE, M. Ring closure methods in the synthesis of macrocyclic natural products. *Top. Curr. Chem.*, v. 161, p. 107. 1991.

MOREIRA, M. A. B.; P. H. G. ZARBIN & M. D. CORACINI. Feromônios associados a coleópteros-praga em produtos armazenados. *Química Nova* 28: No 3, 472-477. 2005.

MORI, K. Molecular Asymmetry and Pheromone Science. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. v. 60. pp. 1925-1932.

MORI, K. Synthesis of Optically Active Pheromones. *Tetrahedron*, v. 45. n. 11. pp.3233-3298. 1989.

NAGEL, A.A.; CELMER, W.D.; JEFFERSON, M.T.; VINCENT, L.A.; WHIPPLE, E.B.; SCHULTE, G. Macrolide fundamental chemistry: sequential conversion of the 14-membered ring macrolide antibiotic oleandomycin to 12- and 10-membered ring macrocyclic lactone systems. *J. Org. Chem.*, v. 51, p. 5397. 1986.

NAHRSTEDT, A. & R. H. DAVIS. Occurrence, variation and biosynthesis of the cyanogenic glucosides linamarin and lotaustralin in species of the Heliconiini (Insecta: Lepidoptera). *Comparative Biochemistry and Physiology* 75B (01): pp. 65–73. 1983.

NICOLAOU, K. C. Synthesis of Macrolides. *Tetrahedron*. v. 33. pp. 683-710. 1976.

NISHIDA, RITSUO. Chemical Ecology of insect-plant interactions: ecological significance of plant secondary metabolites. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. v. 78. n. 1. 2014.

OEHLSCHLAGER, A. C.; PIERCE, A. M.; PIERCE, H. D.JR.; BORDEN, J.H. Chemical Communication in Cucujid Grain Beetles. *Journal of Chemical Ecology*. v. 14. n. 11. 1988.

OEHLSCHLAGER, A.C.; KING, G.G.S.; PIERCE, JR., H.D.; PIERCE, A.M.; SLESSOR, K.N.; MILLAR, J.G.; BORDEN, J.H. Chirality of macrolide pheromones of grain beetles in the genera *Oryzae philus* and *Cryptolestes* and its implications for species specificity. J. Chem. Ecol., v. 13, p. 1543. 1987.

PARRA, J. R. P. *et. al.* Metodologia de Criação de *Anagasta kuehniella* Zeller (1879) para produção massal de *Trichogramma* spp. Annals of the Entomological Society of Brazil. v. 18. p. 403-415. 1989.

PARRA, J. R. P.; ZUCCHI, R. A. *Trichogramma* in Brazil: Feasibility of use after twenty years of research. Neotropical Entomology. v. 33. n. 3. p. 271-281. 2004.

PAVIA, D. L. *et. al.* Introdução à Espectroscopia. São Paulo: Cengage Learning. p. 57. 2010.

PAYNE, T. L. Pheromone Perception. Pheromones. American Elsevier, New York. pp. 35-61. 1974.

PENN, D. J. Chemical Ecology: From Gene to Ecosystem. Dordrecht: Springer. 2006.

POTH, D.; PERAN, P. S.; VENCES, M.; SCHULZ, S. Macrolides and Alcohols as Scent Gland Constituents of the Madagascan Frog *Mantidactylus femoralis* and Their Intraspecific Diversity. Journal of Natural Products. v. 76. pp. 1548-1558. 2013.

RIMMA, S.; NAHMANY, M.; MELMAN, A. Selective esterifications of alcohols and phenols through carbodiimide couplings. Org. Bio. Chem. v. 2. pp. 397-401. 2004.

ROSSA, L.; VÖGTLE, F. Synthesis of medio- and macrocyclic compounds by high dilution principle techniques. Top. Curr. Chem., v. 113, p. 1. 1983.

ROXBURGH, C.J. The syntheses of large-ring compounds Tetrahedron, v. 51, p. 9767. 1995.

SCHULZ, S.; YILDIZHAN, S.; STRITZKE, K.; ESTRADA, C.; GILBERT, L. E. Macrolides from Scent Glands of the Tropical Butterflies *Heliconius cydno* and *Heliconius pachinus*. Org. & Biom. Chem. v. 5. pp. 3434-3441. 2007.

SCHULZ, S.; HÖTLING, S. The use of the lactone motif in chemical communication. Nat. Prod. Rep. v. 32. pp. 1042–1066. 2015.

SCHULZ, STEFAN; HÖTLING, SUZANN. The use of the lactone motif in chemical communication. Nat. Prod. Rep. v. **32**, p. 1042. 2015.

SCHULZ, S.; PERAM, P. S.; MENKE, M.; HÖTLING, S.; RÖPKE, R.; MELNIK, K.; POTH, D.; MANN, F.; HENRISCHEN, S.; DREYER, K. Mass Spectrometry of Aliphatic Macrolides, Important Semiochemicals or Pheromones. Journal of Natural Products. Braunschweig, Germany. v. 80, pp 2572-2582, 2017.

SHARPLESS, K. B.; GORDON, K. M. Selenium dioxide oxidation of ketones and aldehydes. Evidence for the intermediacy of .beta.-ketoseleninic. Jounar of the American Society, v. 1, p. 98. 1976.

SILVERSTEIN, R. M., BROWNLEE, R. G., BELLAS, T. E., WOOD, D. L. AND BROWNE, L. E. Science, v. 159,p. 889. 1968.

SMITH, B. C. Infrared spectral interpretation: a systematic approach / Brain C. Smith. CRC Press, USA. pp. 96-98. 1998.

SNYDER, C. D.; BONDINELLI, B. E.; RAPOPORT, H. Synthesis of Chlorobiumquinone. Journal of Organic Chemistry, v. 36, p.3951-3960, 1971.

SPENCER, K. C. Chemical mediation of coevolution in the *Passiflora-Heliconius* interaction, In: K. C. Spencer (Ed.). Chemical Mediation of Coevolution, Academic Press, New York, NY, USA. pp. 167–240. 1988.

TAVARES, J. *et. al.* Produção em Massa de *Ephesia kuehniella* (Lep. Pyralidae): Metodologia para a Avaliação da Produção de Ovos e Adultos. Boletim da Sociedade Portuguesa de Entomologia. v. 4. n. 2, p. 13-28. 1989.

TOJO,G.; FERNANDEZ, M. Oxidation of Alcohols and Ketones. Springer Science, Spain. pp. 1-68. 2006.

TRNA, T. M.; GRUBBS, R. H. The Development of L2X2Ru=CHR Olefin Metathesis Catalyst: An Organometallic Success Story. Acc. Chem. Res. v. 34. pp. 18-29. 2001.

VILELA, E. F. & T. M. C. DELLA LUCIA. Feromônios de insetos (Biologia, Química e emprego no manejo de pragas. Viçosa, UFV, Impr. Univ. 155 p. 1987.

ZARBIN, P. H. G.; FERREIRA, J. T. B. & LEAL, W. S. Metodologias gerais empregadas no isolamento e identificação estrutural de feromônios de insetos. Química Nova, v. 22. pp. 263–268. 1998.

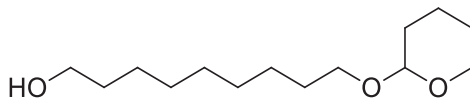
WANG, Z. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents. John Wiley and Sons. v. 3. p. 722-725. 2010.

WINSKA, K.; GRABARCZYK, M.; MACZKA, W. ZAROWSKA, B.; MACIEJEWSKA, G.; DANCEWICZ, K.; GABRYS, B.; ANIOL, M. Biotransformation of Lactones with Methylcyclohexane Ring and Their Biological Activity. Applied Sciences, v. 7. p. 12. 2017.

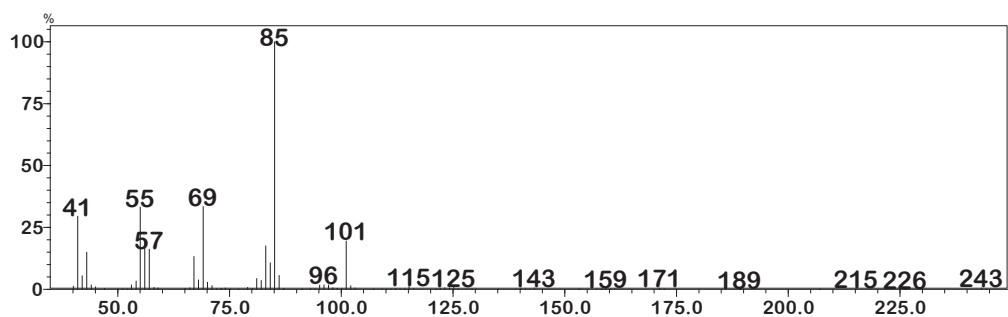
WONG, J.W.; VERIGIN, V.; OEHLISCHLAGER, A.C.; BORDEN, J.H.; PIERCE, JR., H.D.; PIERCE, A.M.; CHONG, L. J. Isolation and Identification of Two Macrolide Pheromones from the frass of *Cryptolestes ferrugineus* (Coleoptera: Cucujidae). Chem. Ecol., v. 9, p. 451. 1983.

7. ESPECTROS SELECIONADOS

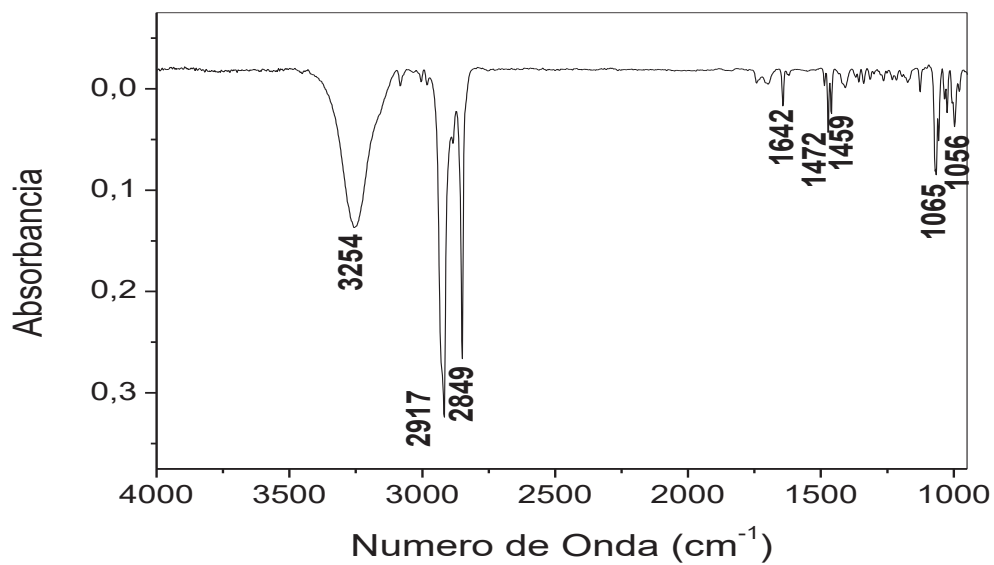
9-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)nonan-1-ol (2)



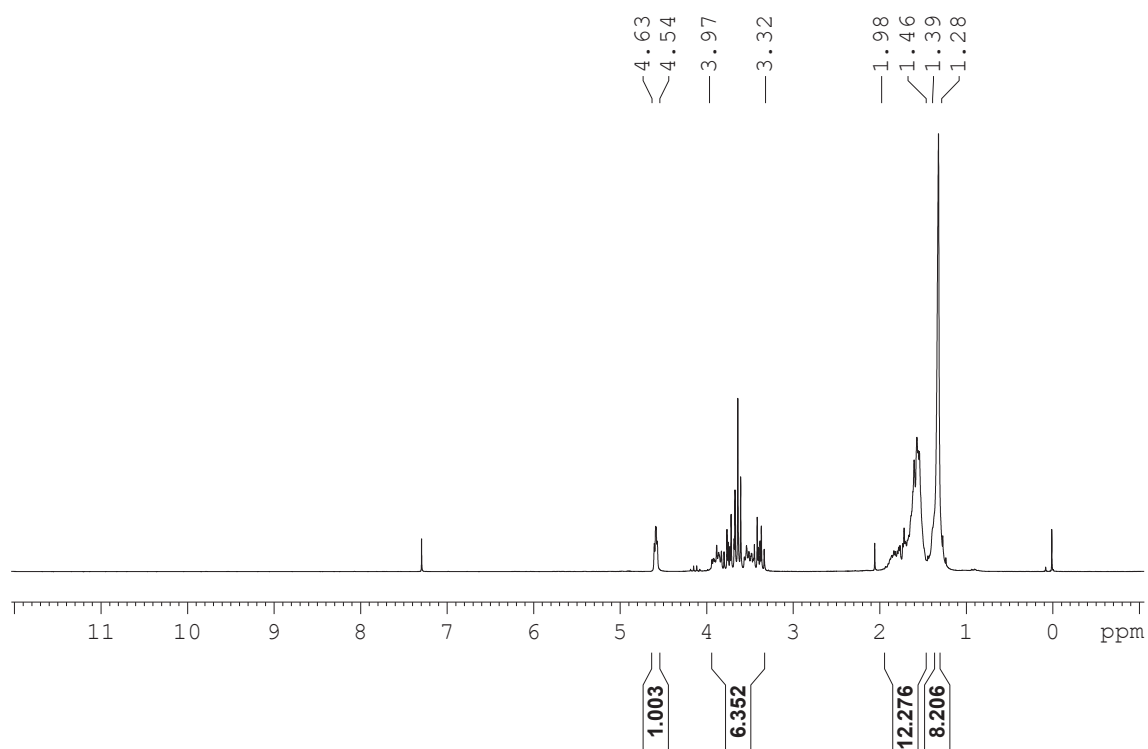
(2)



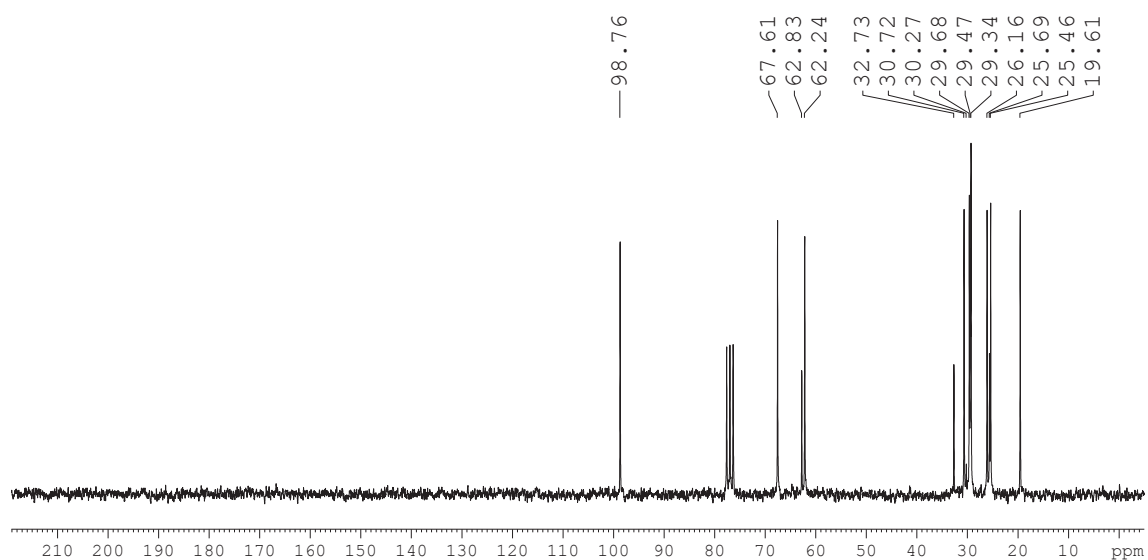
Espectro de massas do composto 9-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)nonan-1-ol (2).



Espectro na região do Infravermelho do composto
9-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)nonan-1-ol (2).

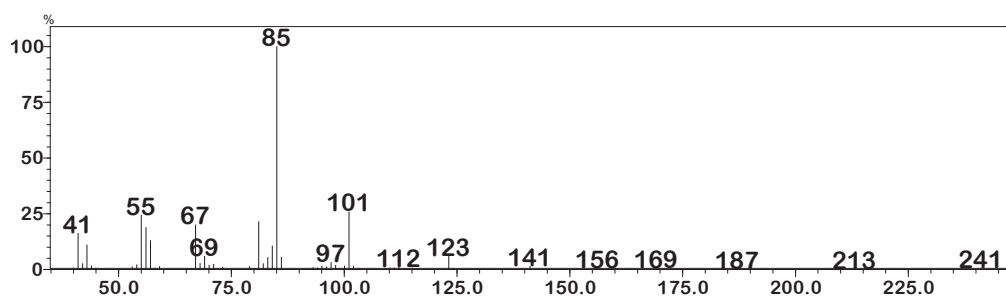
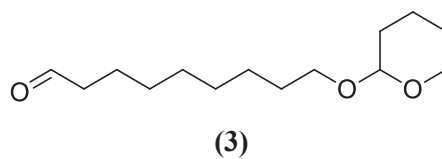


Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto 9-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)nonan-1-ol (**2**).

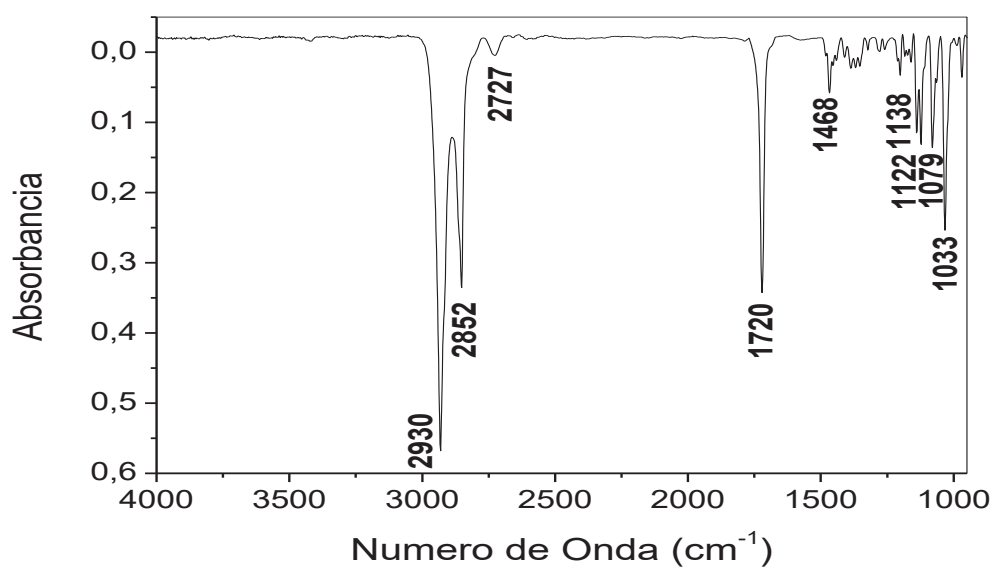


Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 9-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)nonan-1-ol (**2**).

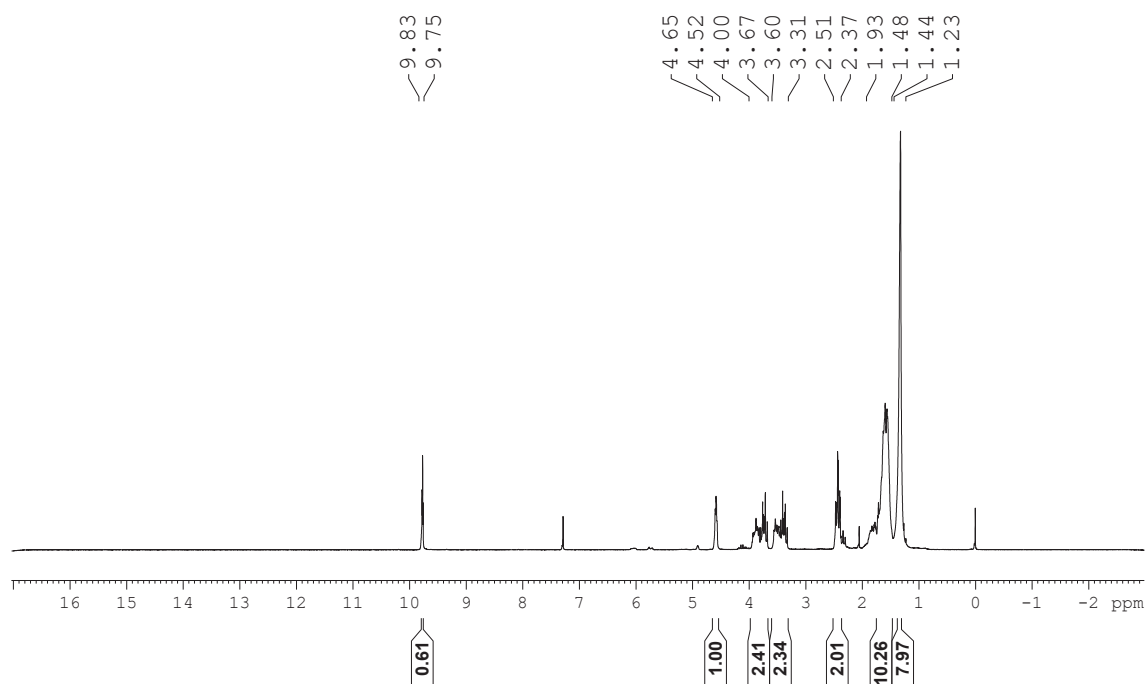
9-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxy)nonanal (**3**)



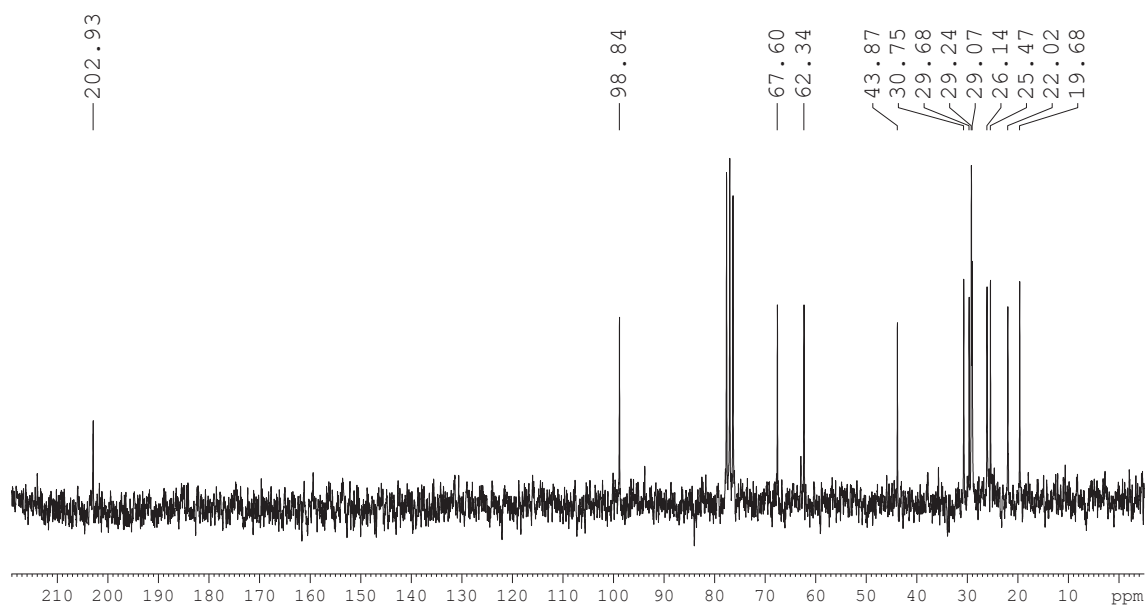
Espectro de massas do composto 9-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxy)nonanal (**3**).



Espectro na região do Infravermelho do composto
9-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxy)nonanal (**3**).

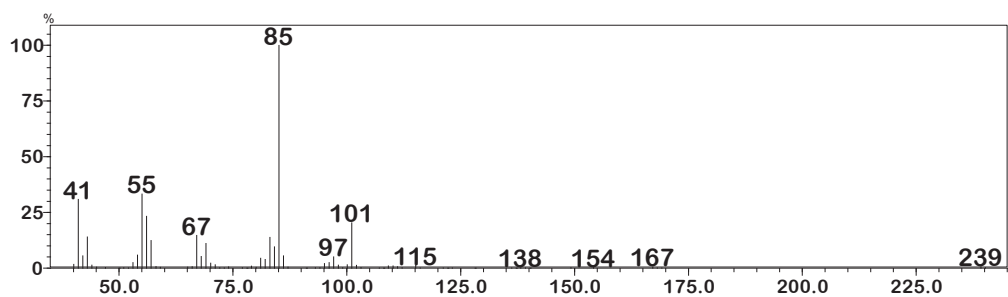
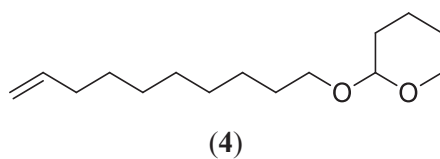


Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto
9-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxy)nonanal (**3**).

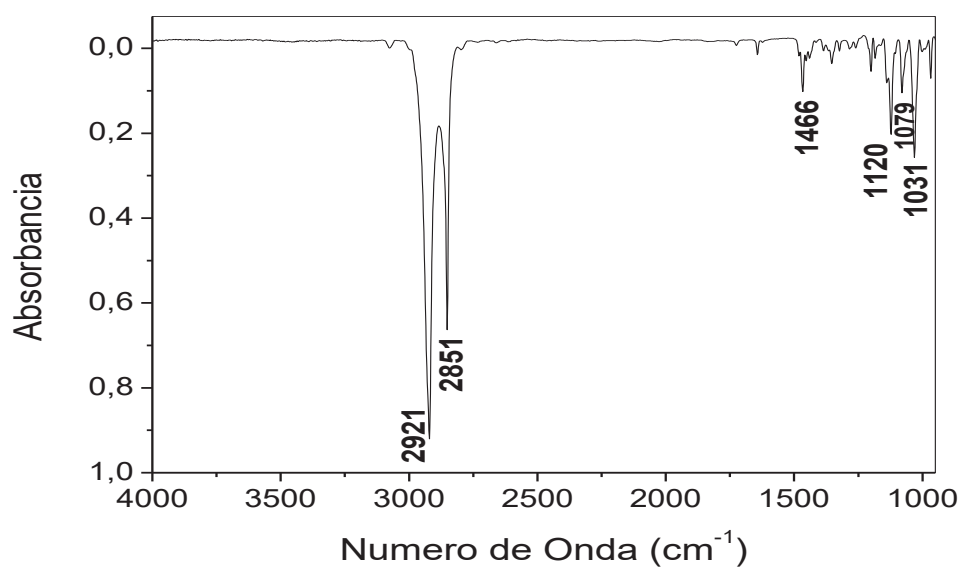


Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto
9-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxy)nonanal (**3**).

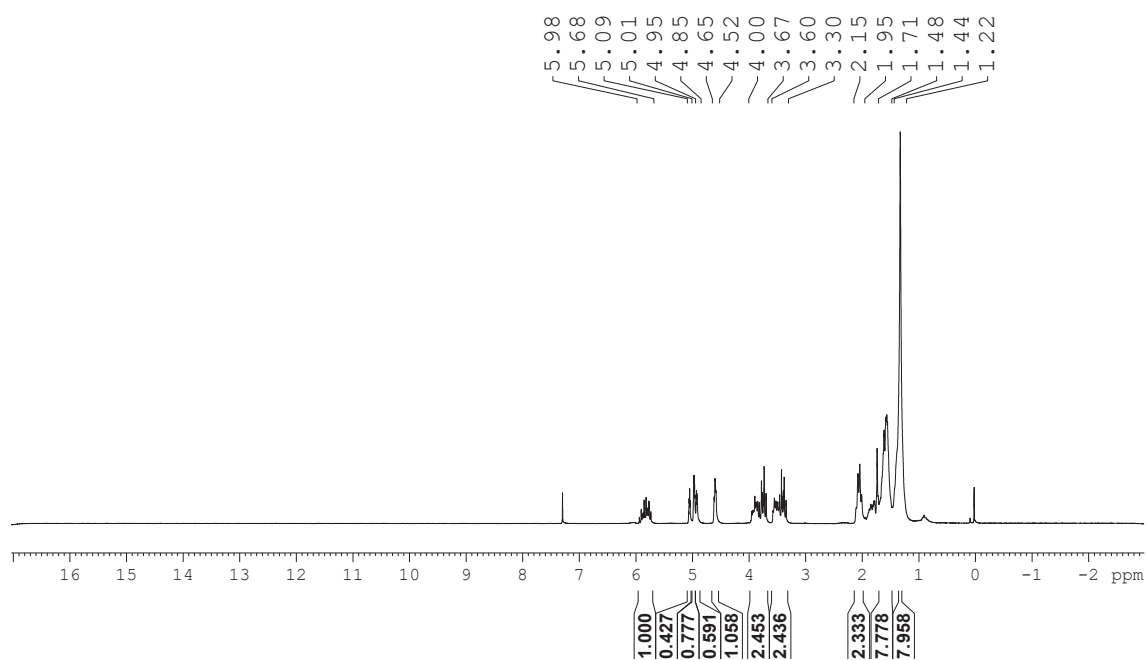
2-(dec-9-en-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano (4)



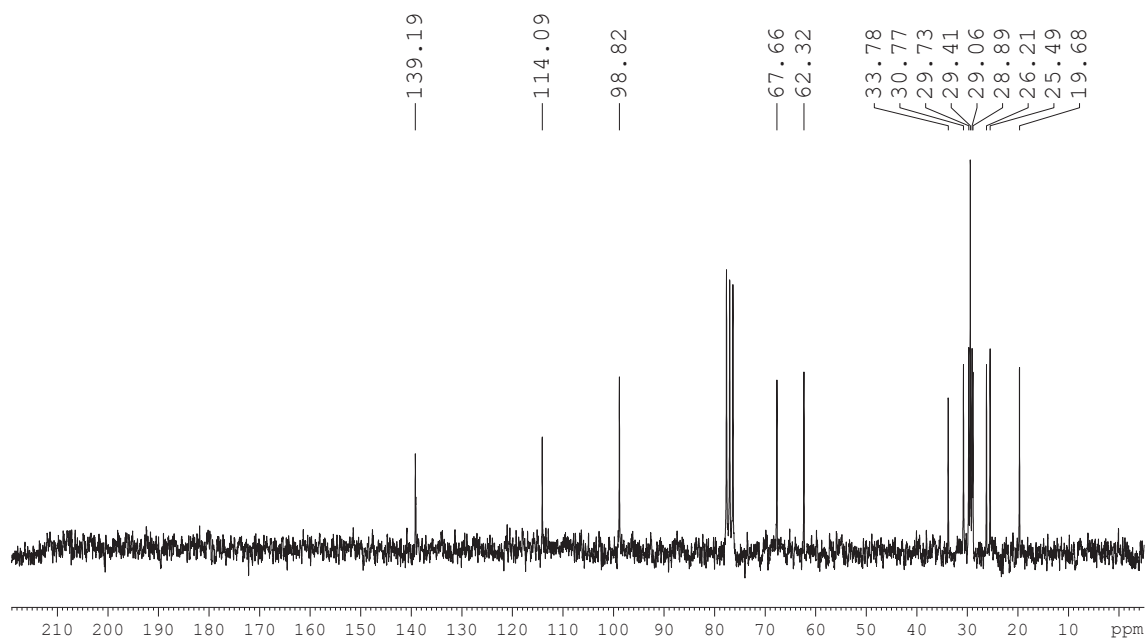
Espectro de massas do composto 2-(dec-9-en-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano (4).



Espectro na região do Infravermelho do composto
2-(dec-9-en-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano (4).

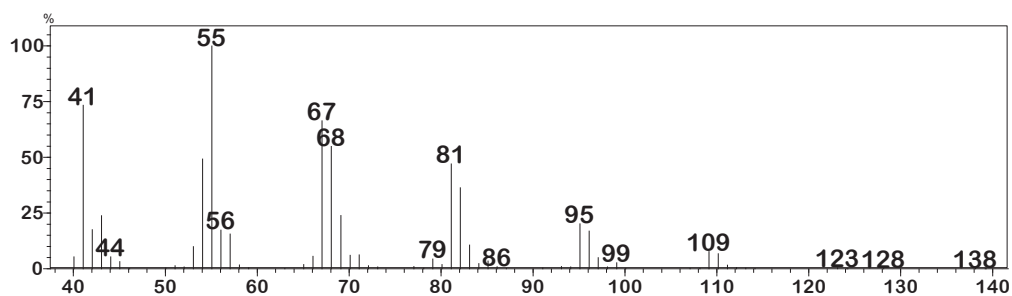
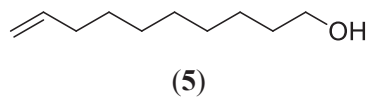


Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto
2-(dec-9-en-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano (**4**).

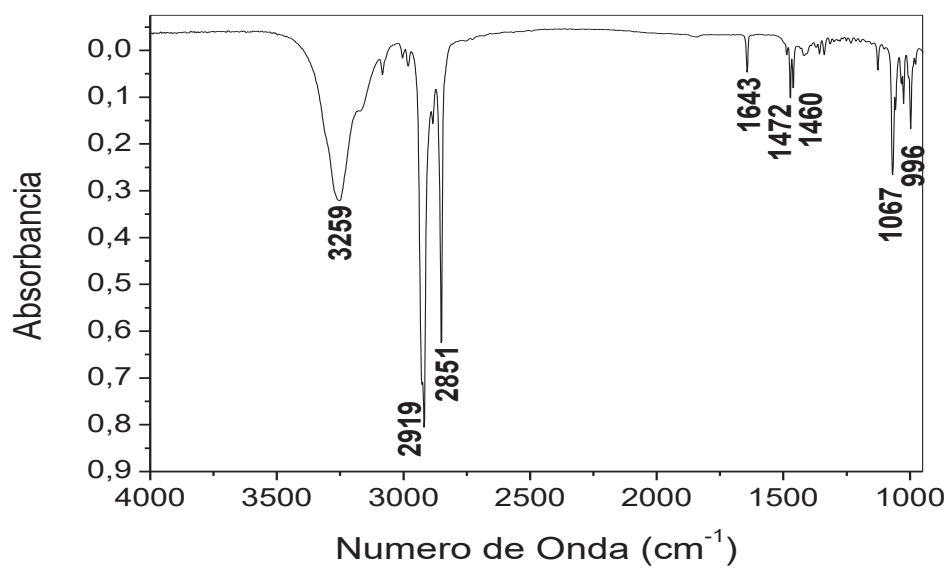


Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto
2-(dec-9-en-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano (**4**).

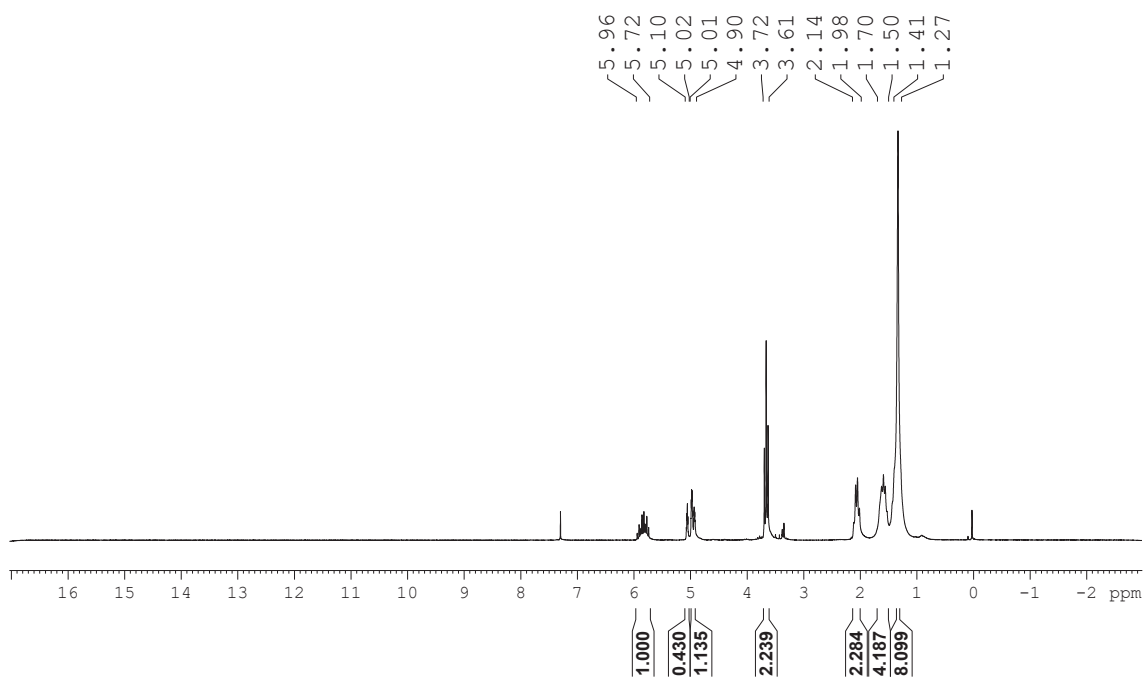
Dec-9-en-1-ol (5)



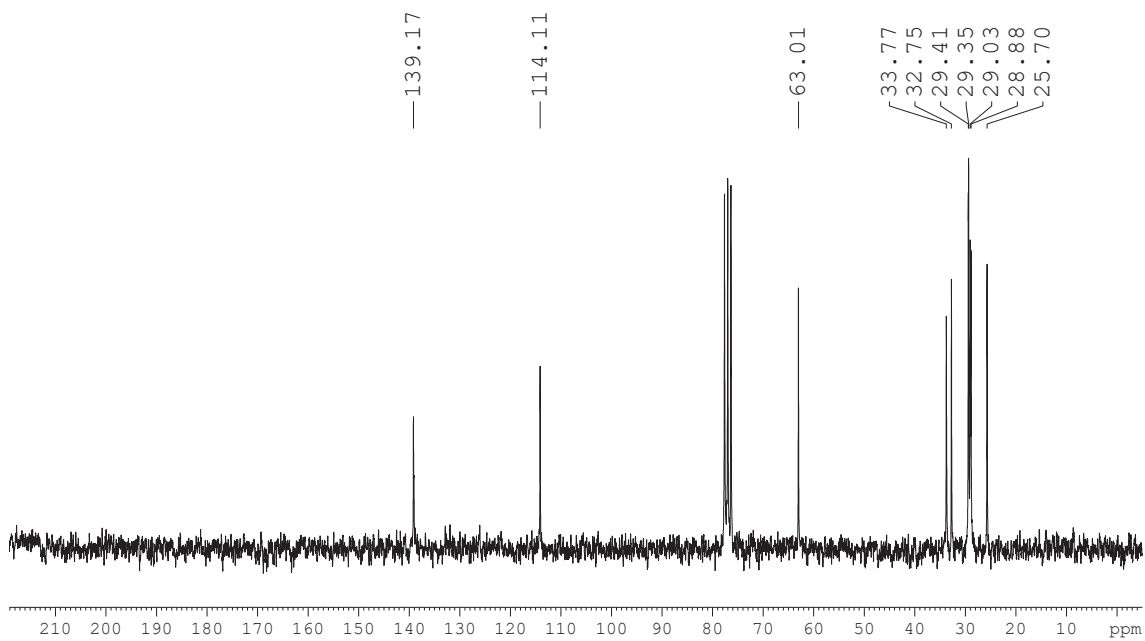
Espectro de massas do composto dec-9-en-1-ol (5).



Espectro na região do Infravermelho do composto dec-9-en-1-ol (5).

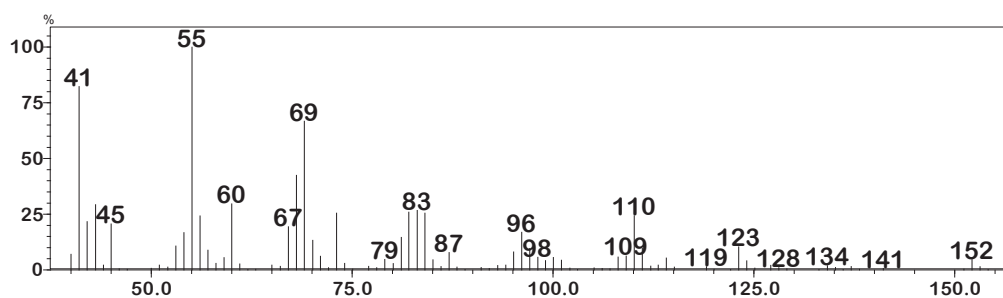
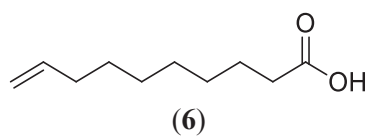


Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto dec-9-en-1-ol (**5**).

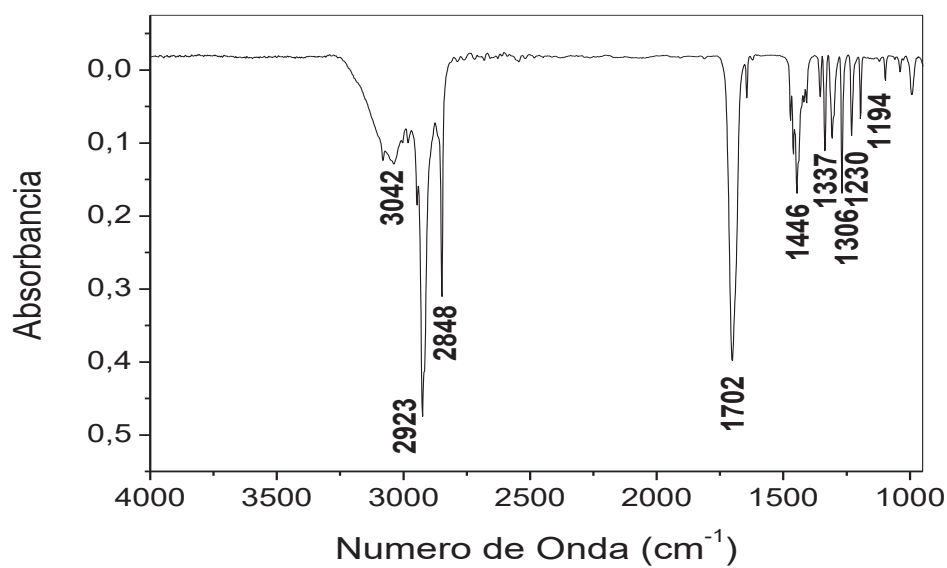


Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto dec-9-en-1-ol (**5**).

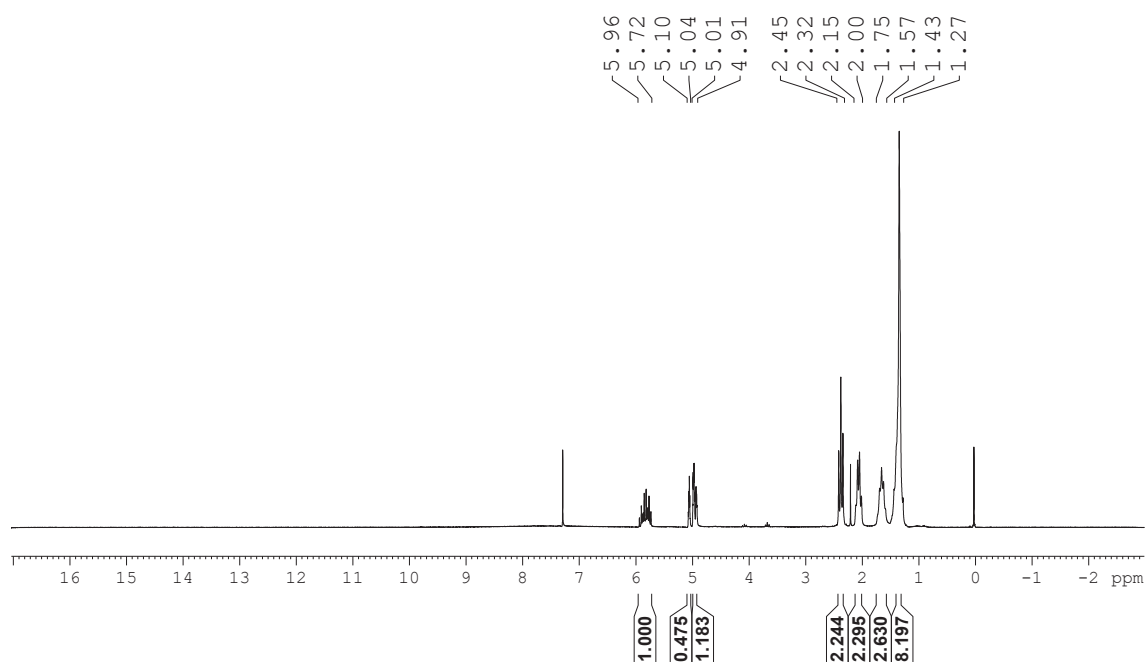
Ácido dec-9-enóico (6)



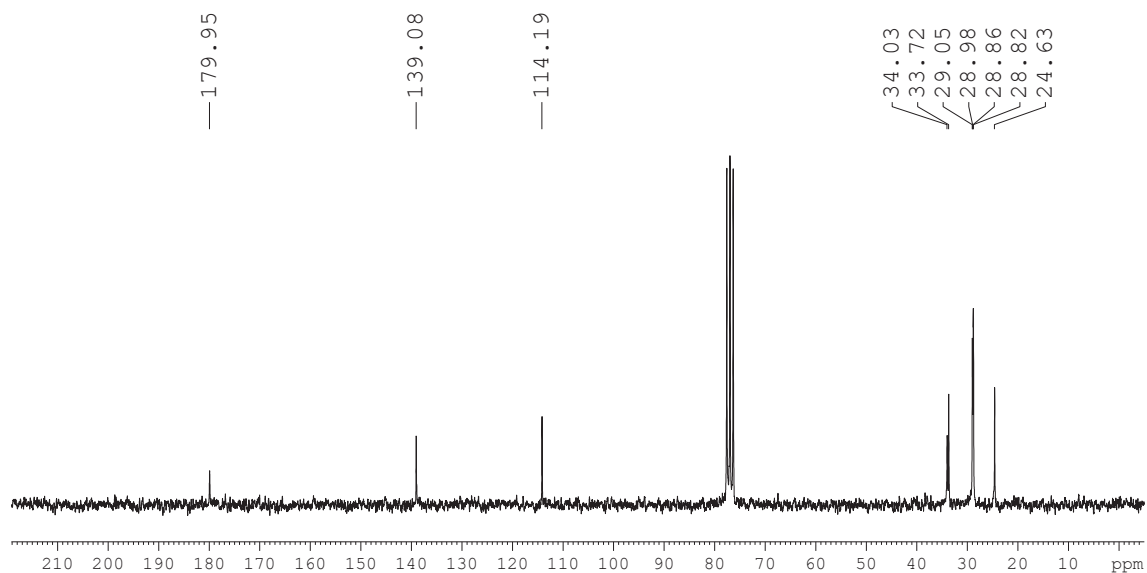
Espectro de massas do composto Ácido dec-9-enóico (6).



Espectro na região do Infravermelho do composto Ácido dec-9-enóico (6).

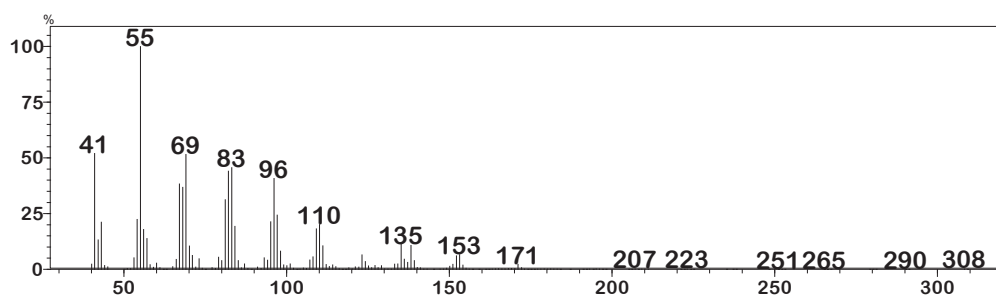
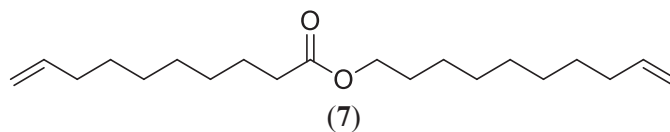


Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto Ácido dec-9-enóico (**6**).

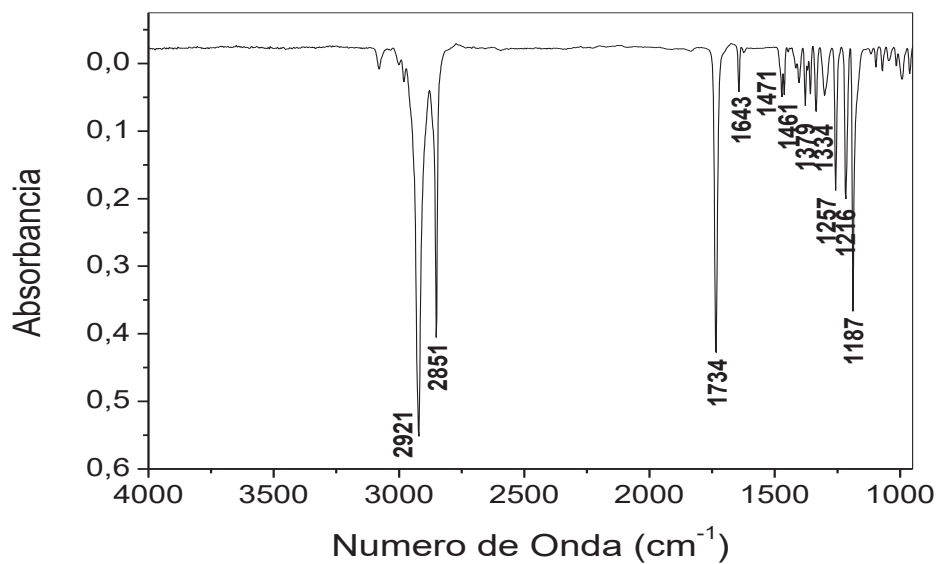


Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto Ácido dec-9-enóico (**6**).

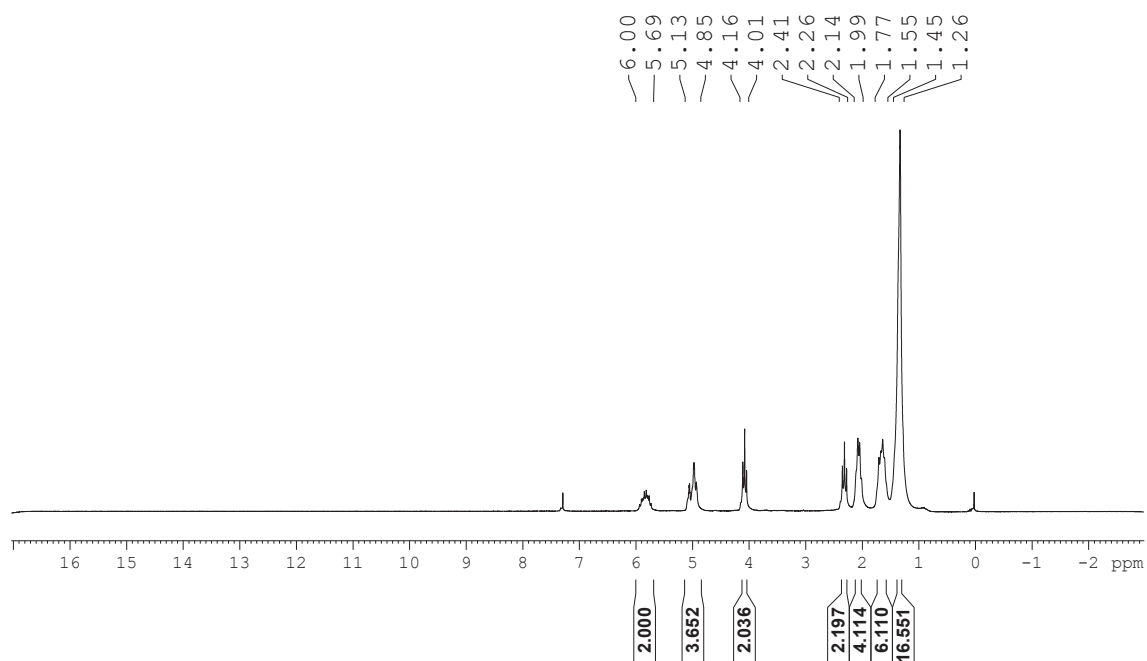
Dec-9-enoato de dec-9-en-1-ila (7)



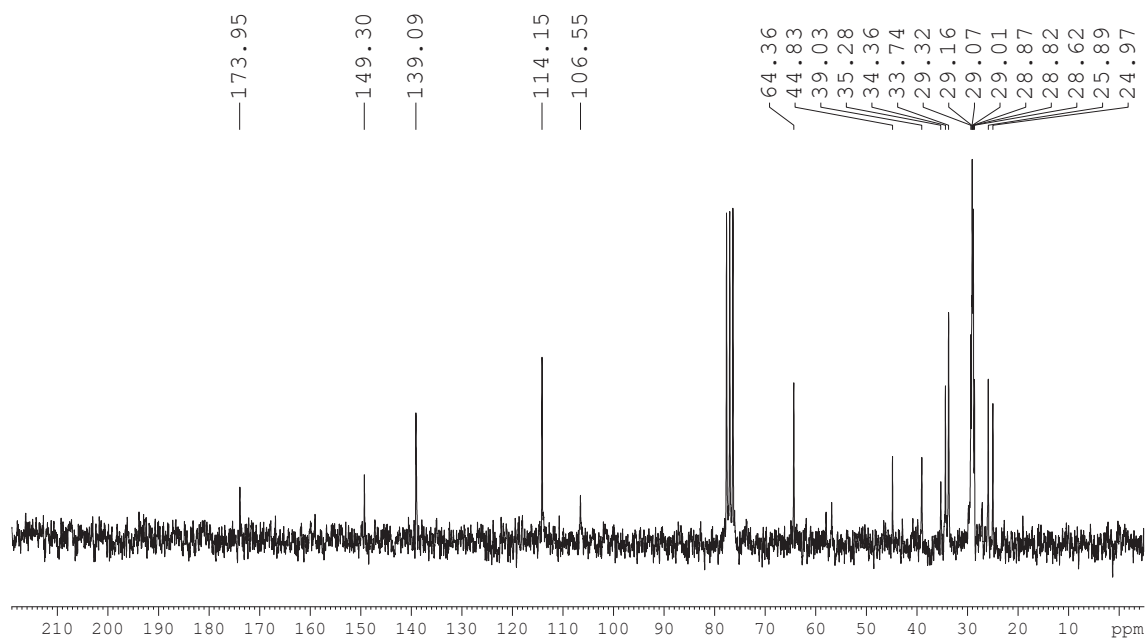
Espectro de massas do composto Dec-9-enoato de dec-9-en-1-ila (7).



Espectro na região do Infravermelho do composto Dec-9-enoato de dec-9-en-1-ila (7).

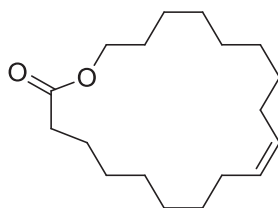


Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto
Dec-9-enoato de dec-9-en-1-ila (7).

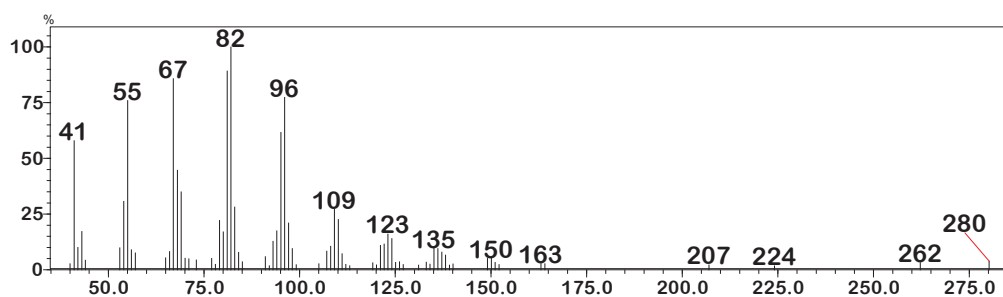


Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto
Dec-9-enoato de dec-9-en-1-ila (7).

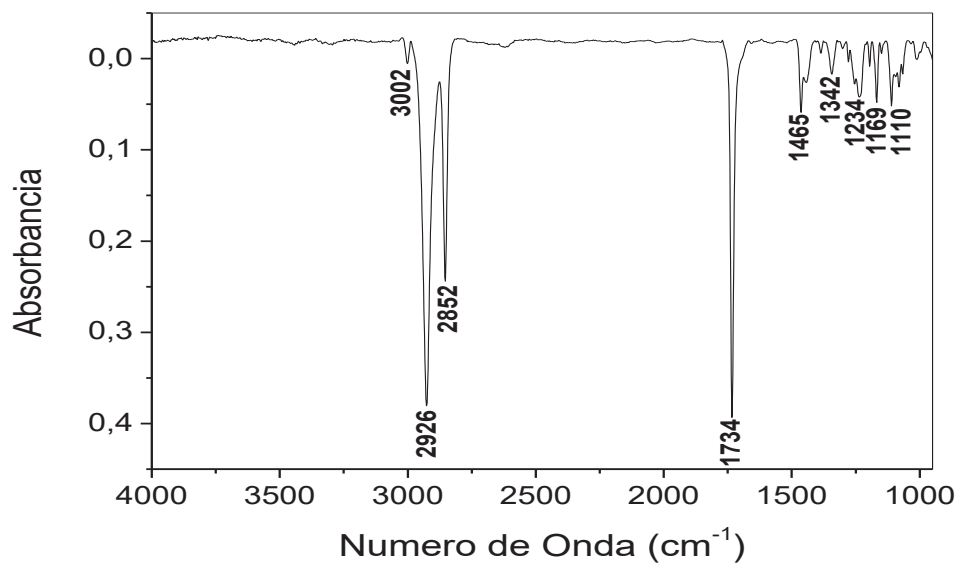
(Z)-oxaciclononadec-9-enona (**8**)



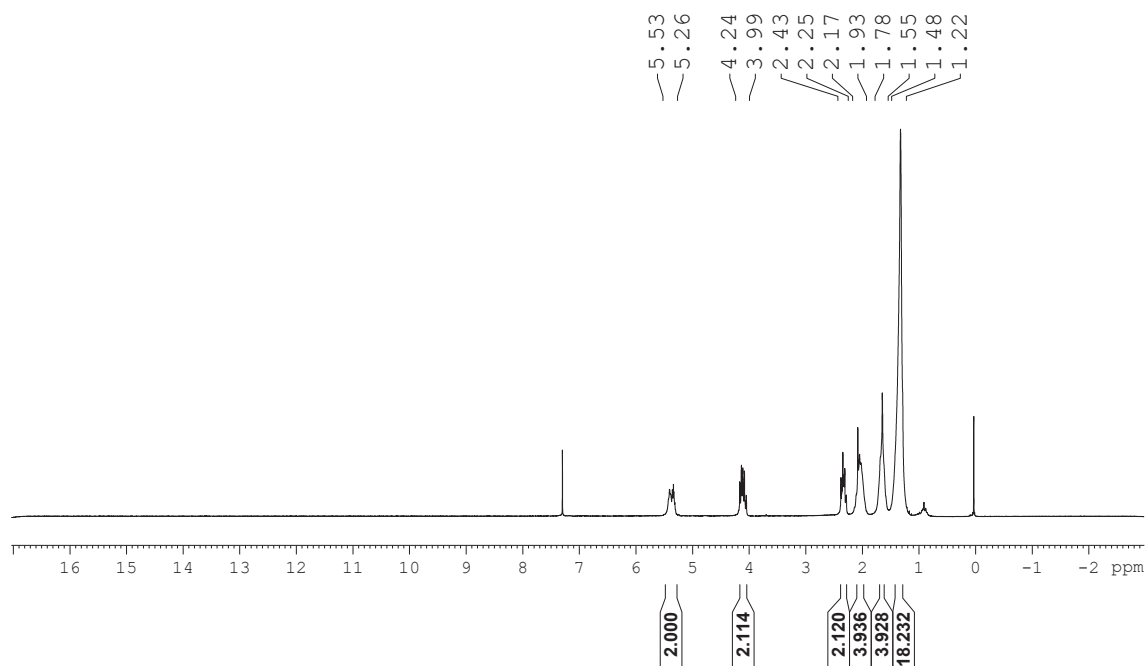
(**8**)



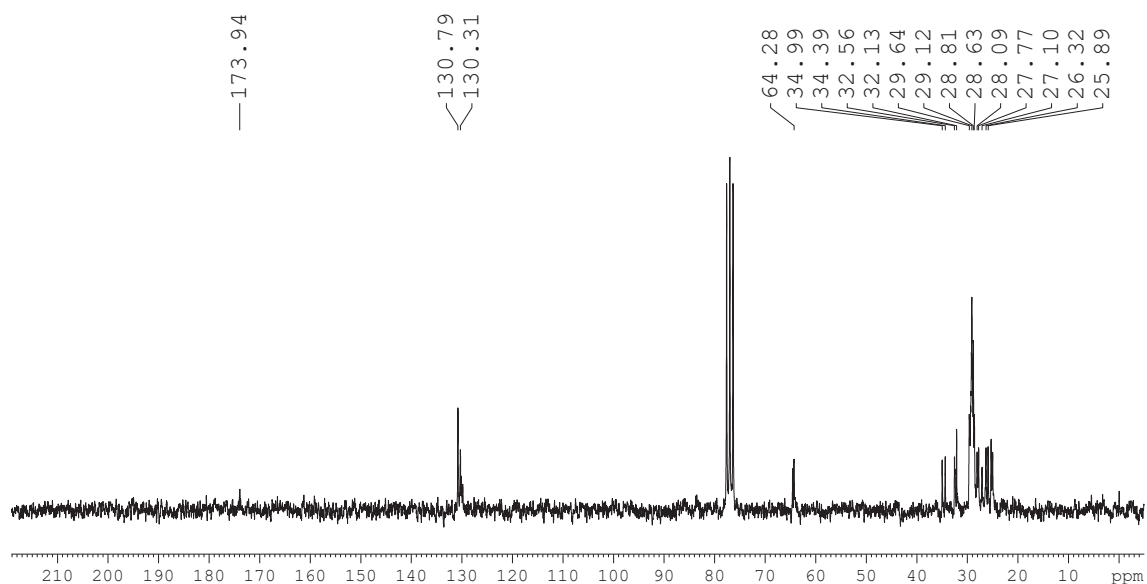
Espectro de massas do composto (Z)-oxaciclononadec-9-enona (**8**).



Espectro na região do Infravermelho do composto (Z)-oxaciclononadec-9-enona (**8**).

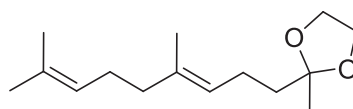


Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto
(*Z*)-oxaciclononadec-9-enona (**8**).

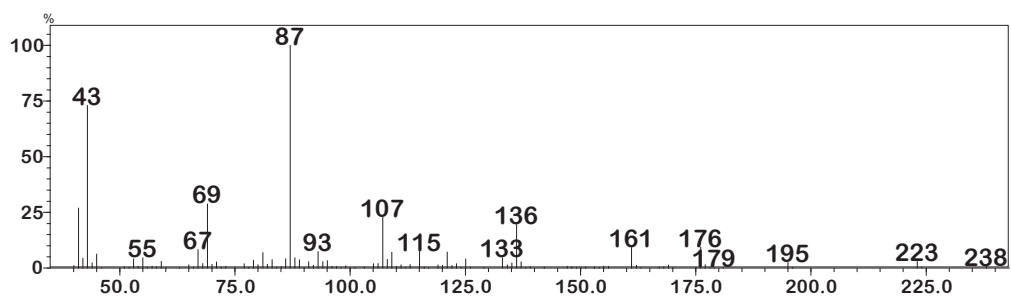


Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto
(*Z*)-oxaciclononadec-9-enona (**8**).

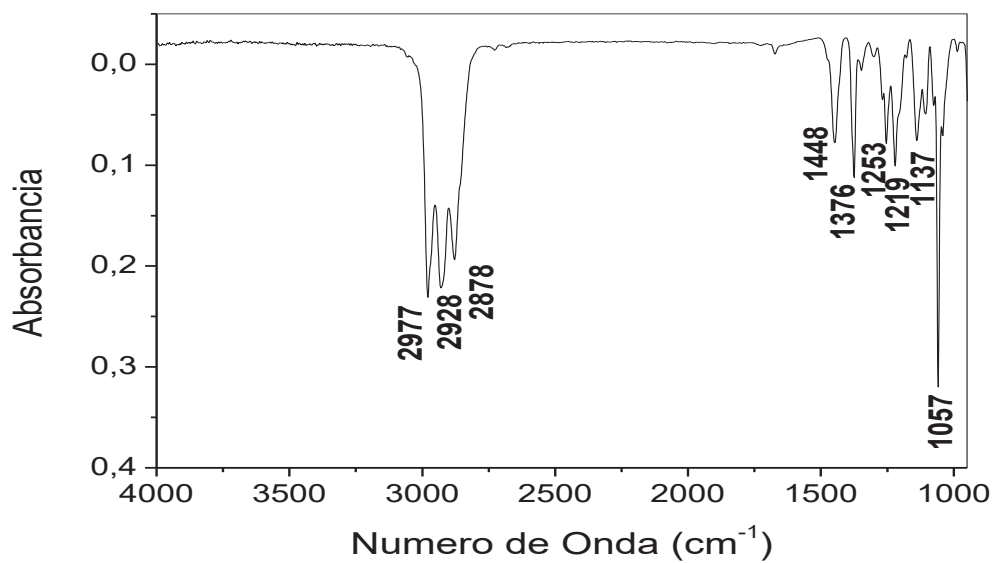
2-(4,8-dimetilnona-3,7-dienil)-2-metil-1,3-dioxalano (39)



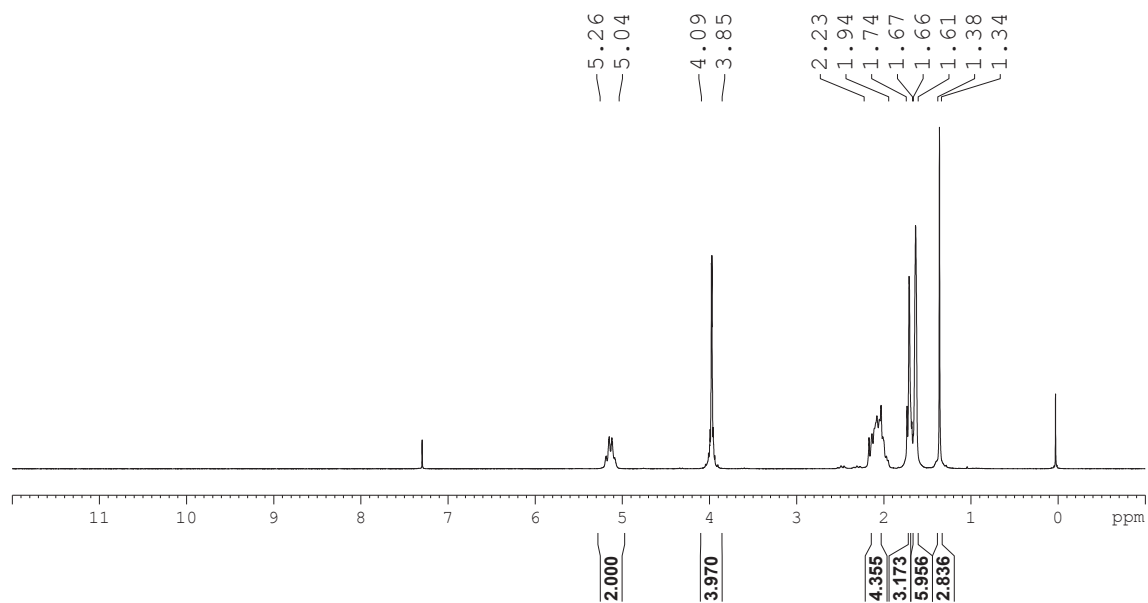
(39)



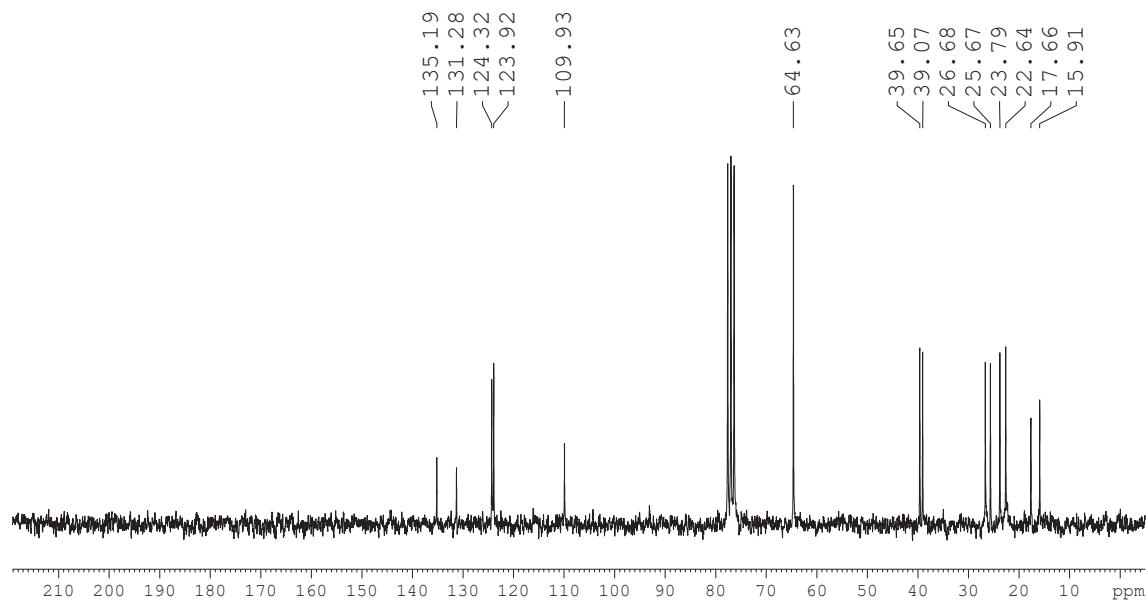
Espectro de massas do composto
2-(4,8-dimetilnona-3,7-dienil)-2-metil-1,3-dioxalano (39).



Espectro na região do Infravermelho do composto
2-(4,8-dimetilnona-3,7-dienil)-2-metil-1,3-dioxalano (39).

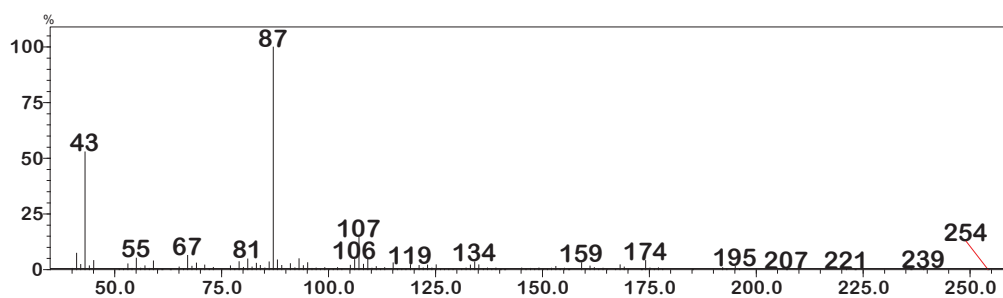
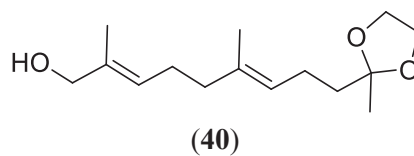


Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS) do composto 2-(4,8-dimetilnona-3,7-dienil)-2-metil-1,3-dioxalano (**39**).

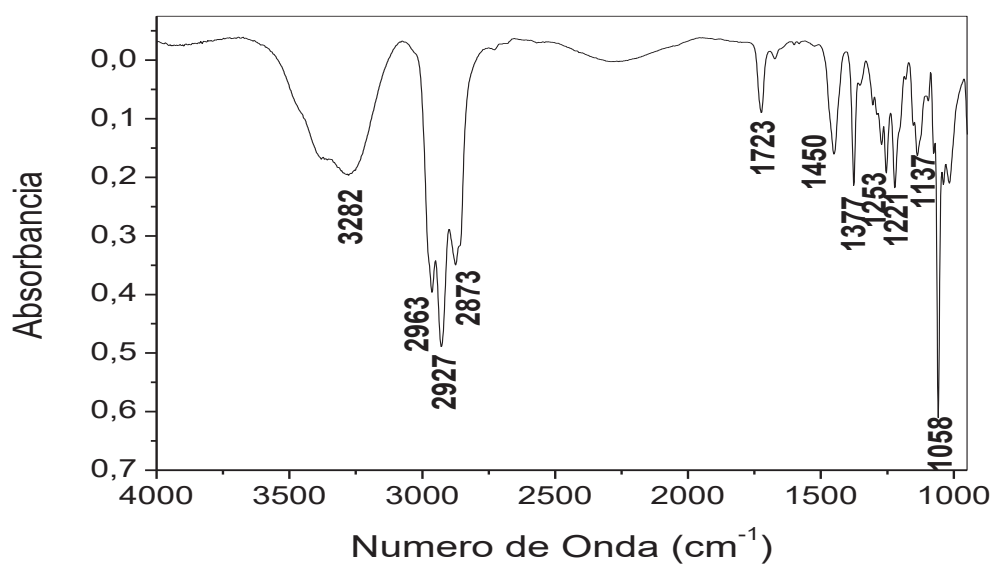


Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto 2-(4,8-dimetilnona-3,7-dienil)-2-metil-1,3-dioxalano (**39**).

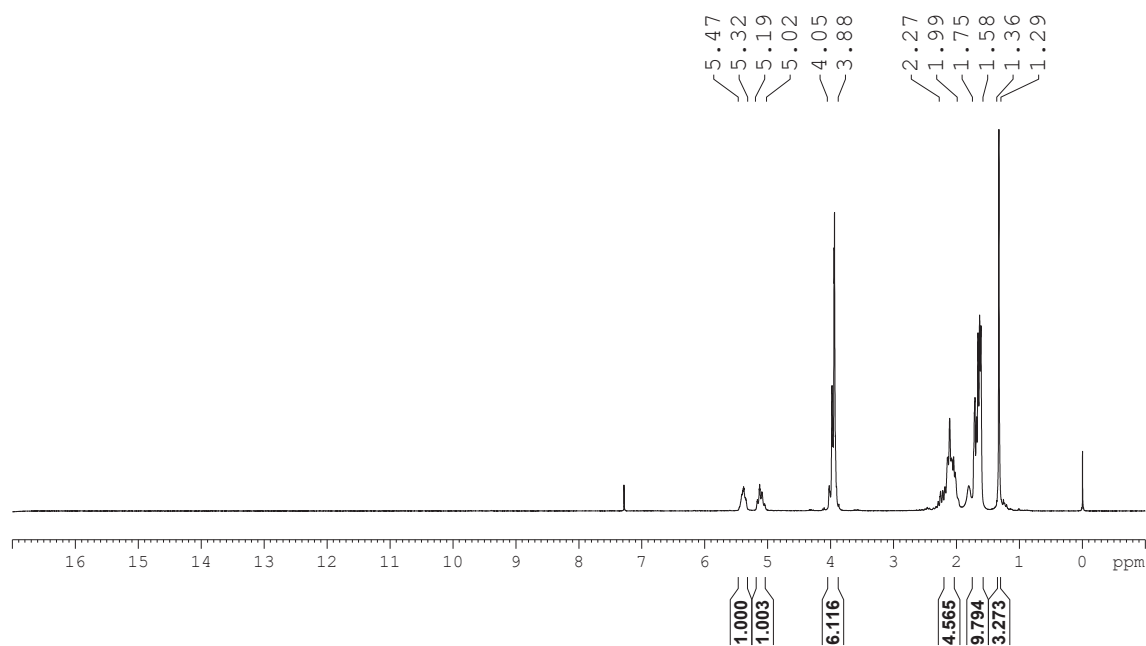
2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxalan-2-il)-nona-2,6-dien-1-ol **(40)**



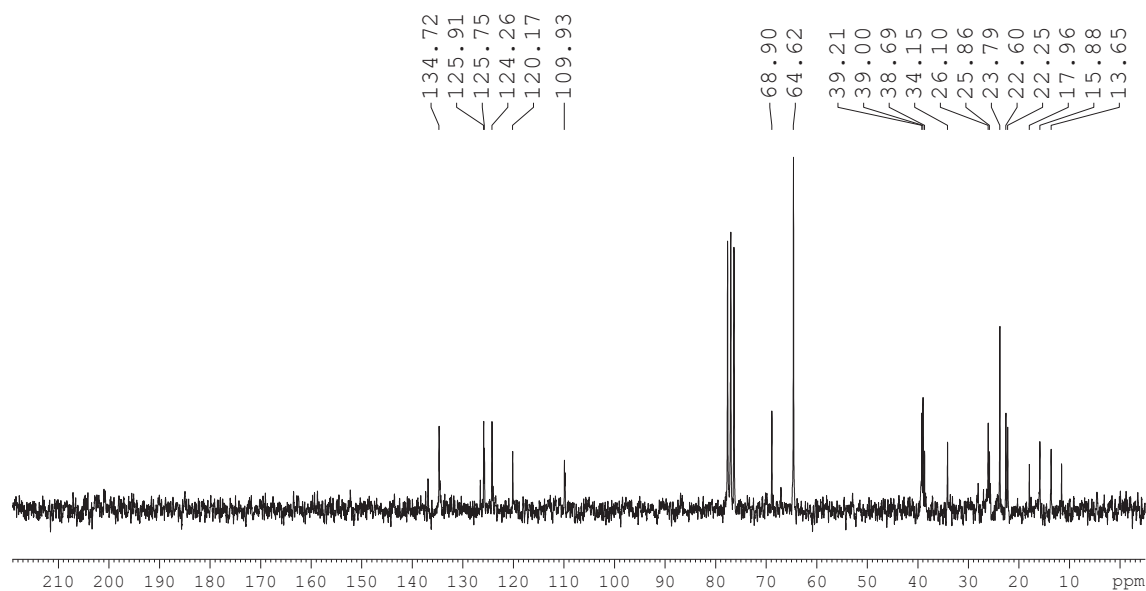
Espectro de massas do composto
2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxalan-2-il)-nona-2,6-dien-1-ol **(40)**.



Espectro na região do Infravermelho do composto
2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxalan-2-il)-nona-2,6-dien-1-ol **(40)**.

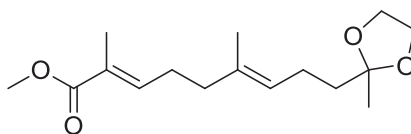


Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxalan-2-il)-nona-2,6-dien-1-ol (**40**).

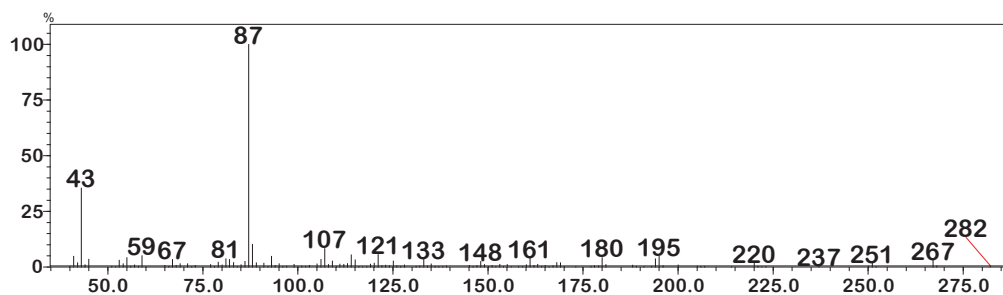


Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxalan-2-il)-nona-2,6-dien-1-ol (**40**).

2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)nona-2,6-dienoato de metila **(41)**

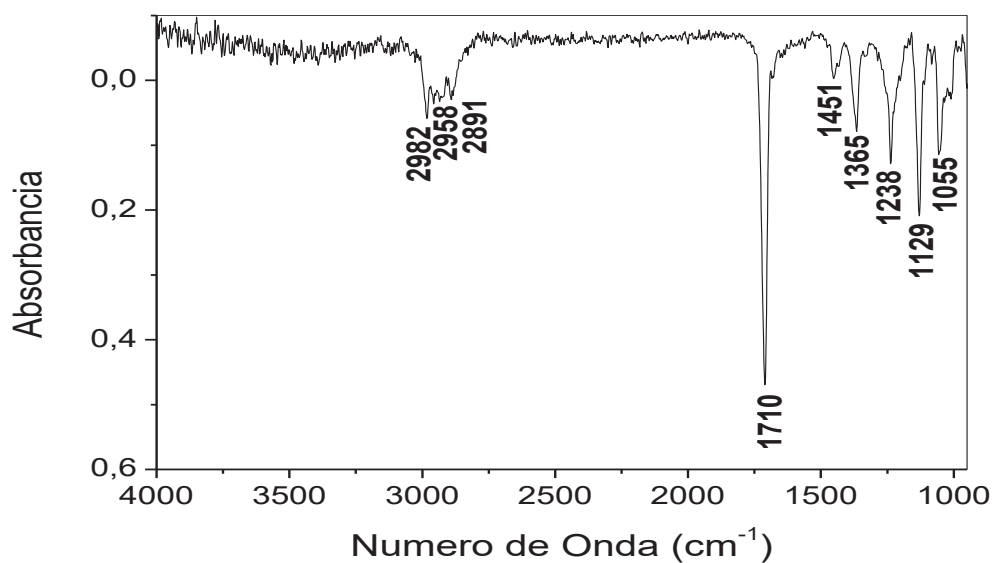


(41)



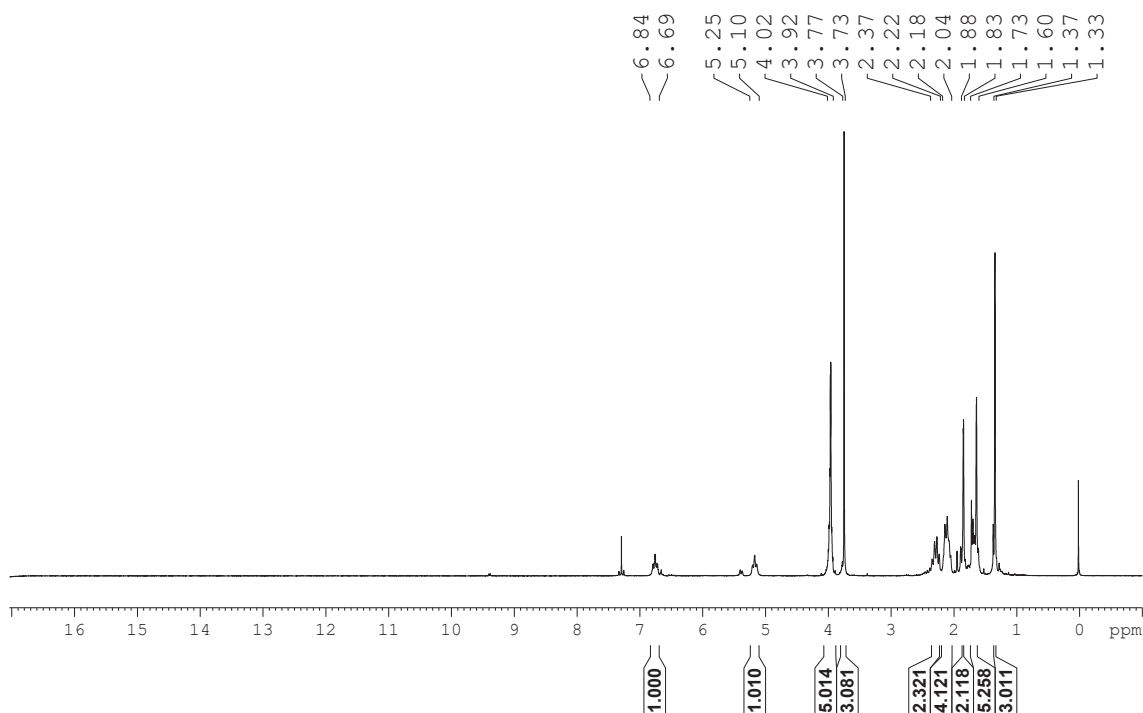
Espectro de massas do composto

2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)nona-2,6-dienoato de metila **(41)**.

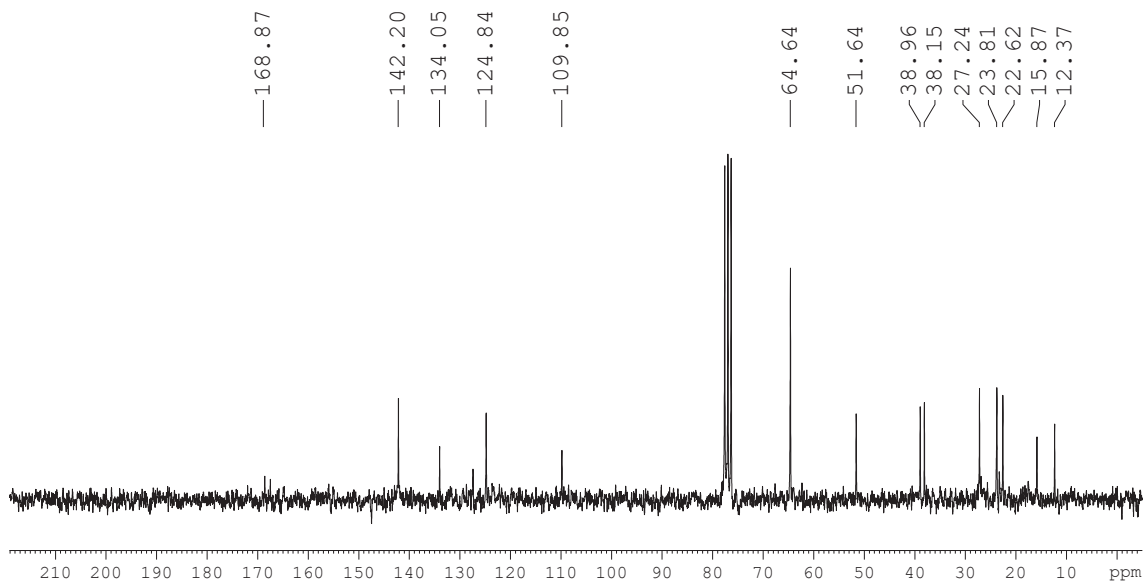


Espectro na região do Infravermelho do composto

2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)nona-2,6-dienoato de metila **(41)**.

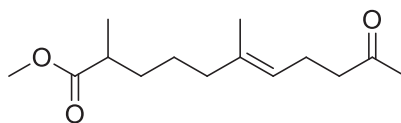


Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)nona-2,6-dienoato de metila (**41**).

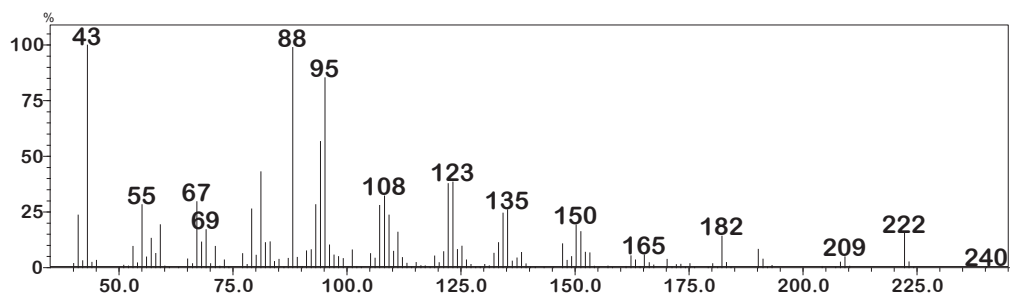


Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 2,6-dimetil-9-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)nona-2,6-dienoato de metila (**41**).

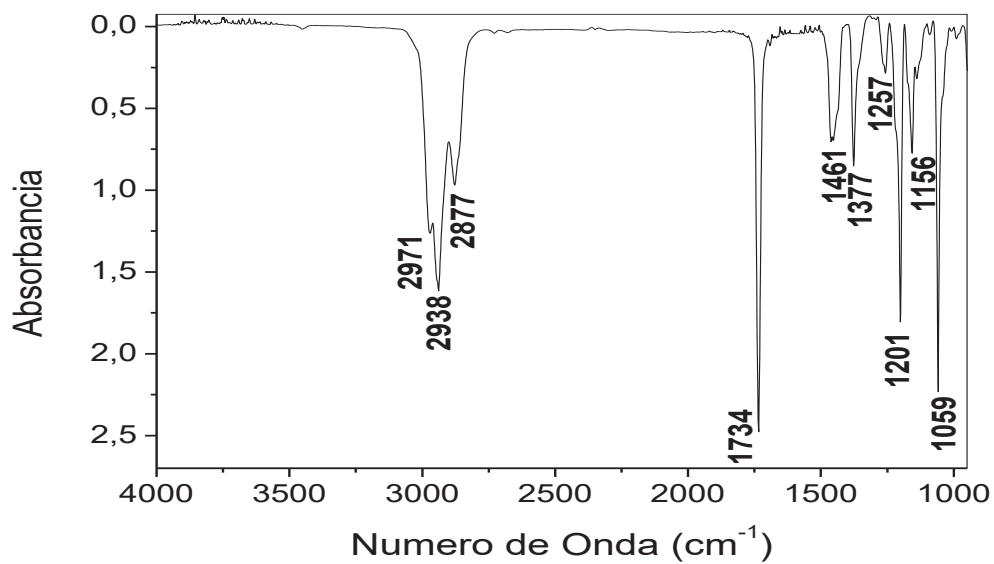
2,6-dimetil-10-oxoundec-6-enoato de Metila (42)



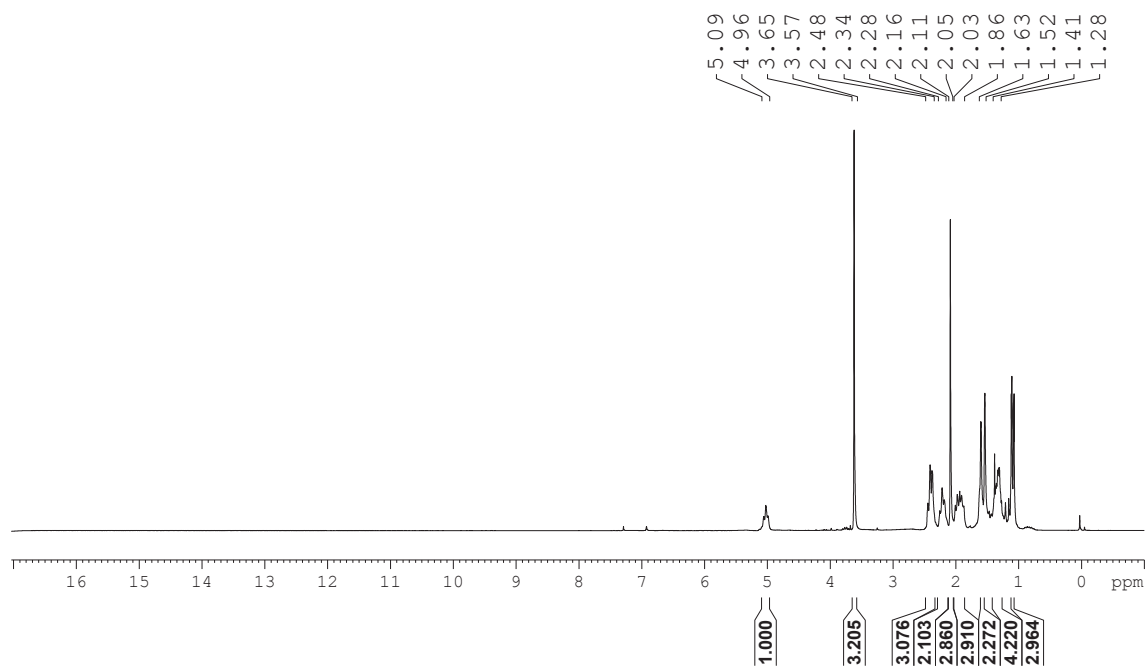
(42)



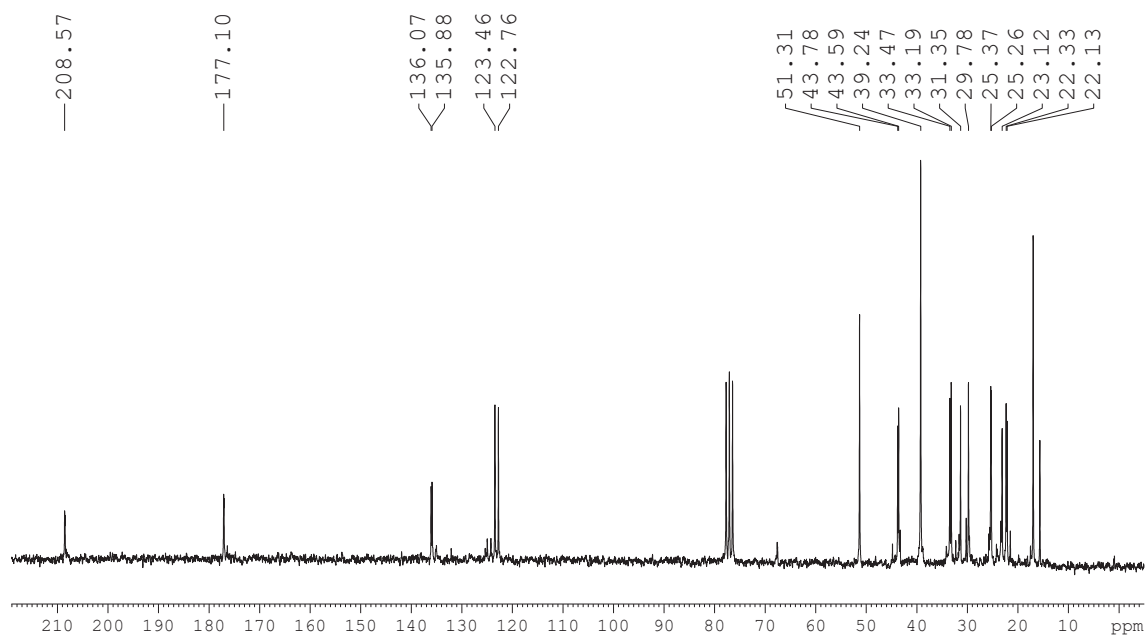
Espectro de massas do composto 2,6-dimetil-10-oxoundec-6-enoato de Metila (42).



Espectro na região do Infravermelho do composto 2,6-dimetil-10-oxoundec-6-enoato de Metila (42).

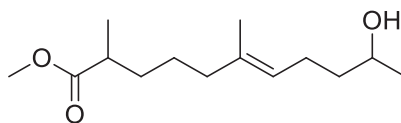


Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto
2,6-dimetil-10-oxoundec-6-enoato de Metila (**42**).

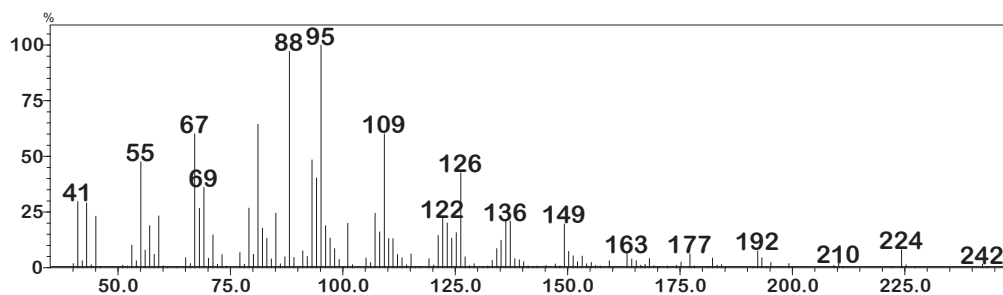


Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto
2,6-dimetil-10-oxoundec-6-enoato de Metila (**42**).

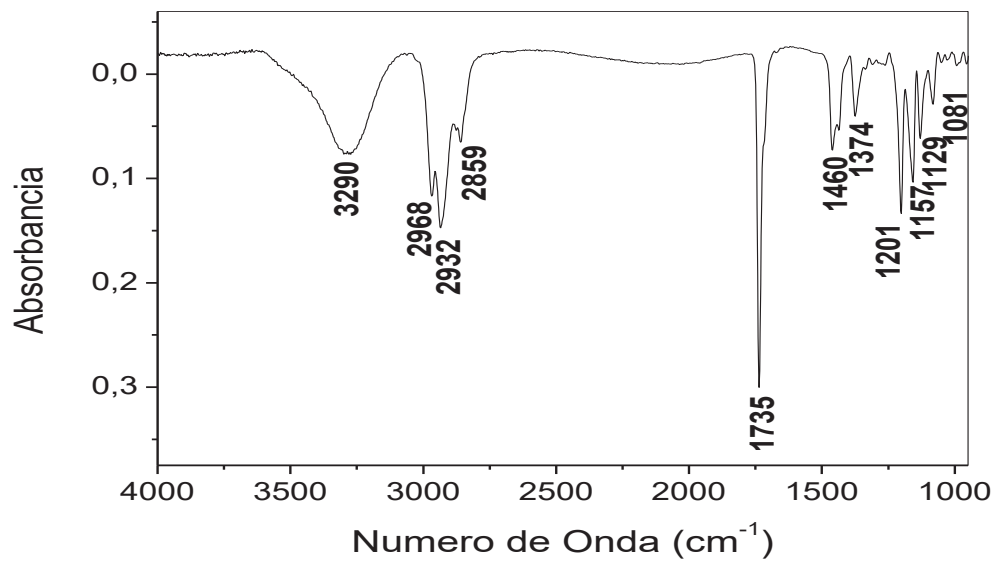
10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enoato de metila **(43)**



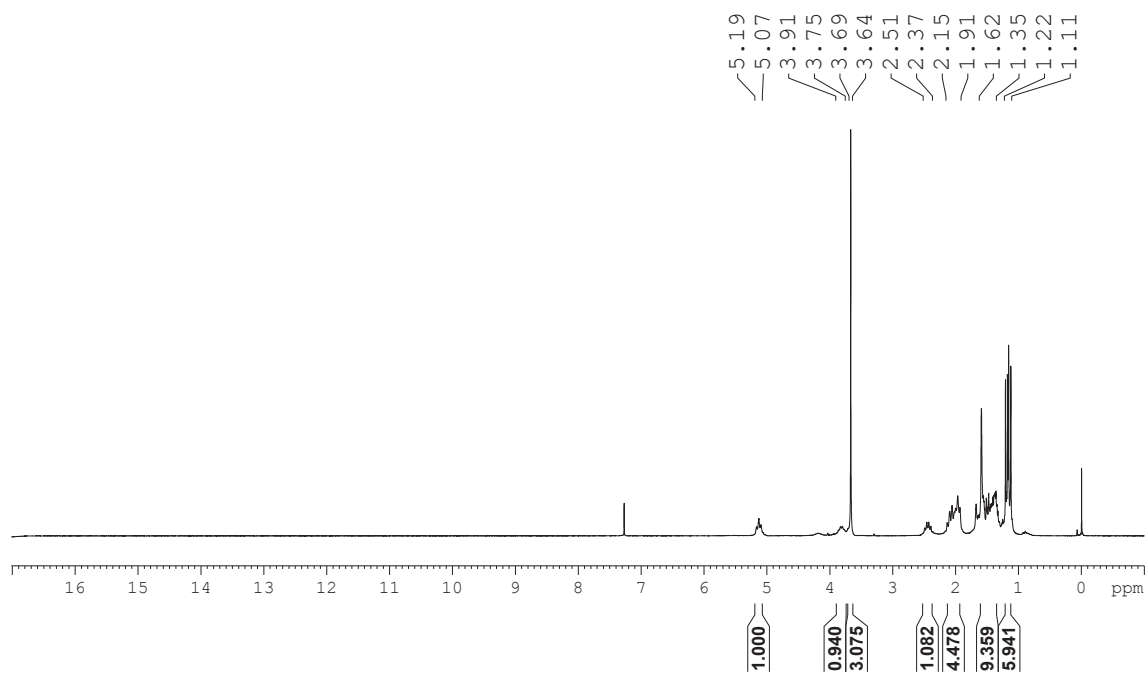
(43)



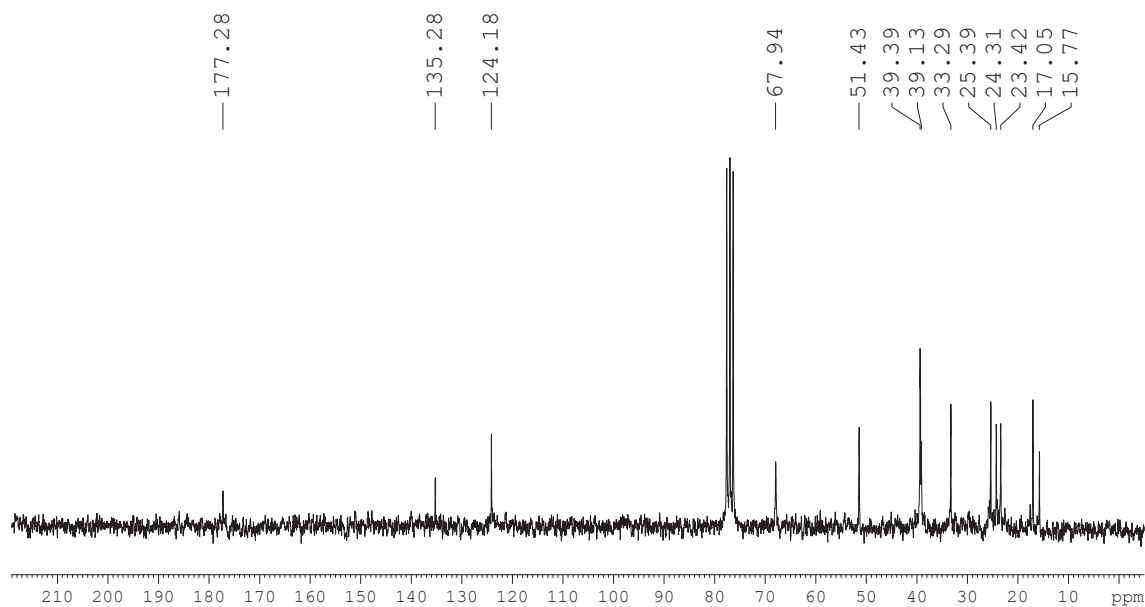
Espectro de massas do composto 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enoato de metila **(43)**.



Espectro na região do Infravermelho do composto 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enoato de metila **(43)**.

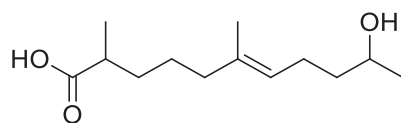


Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enoato de metila (**43**).

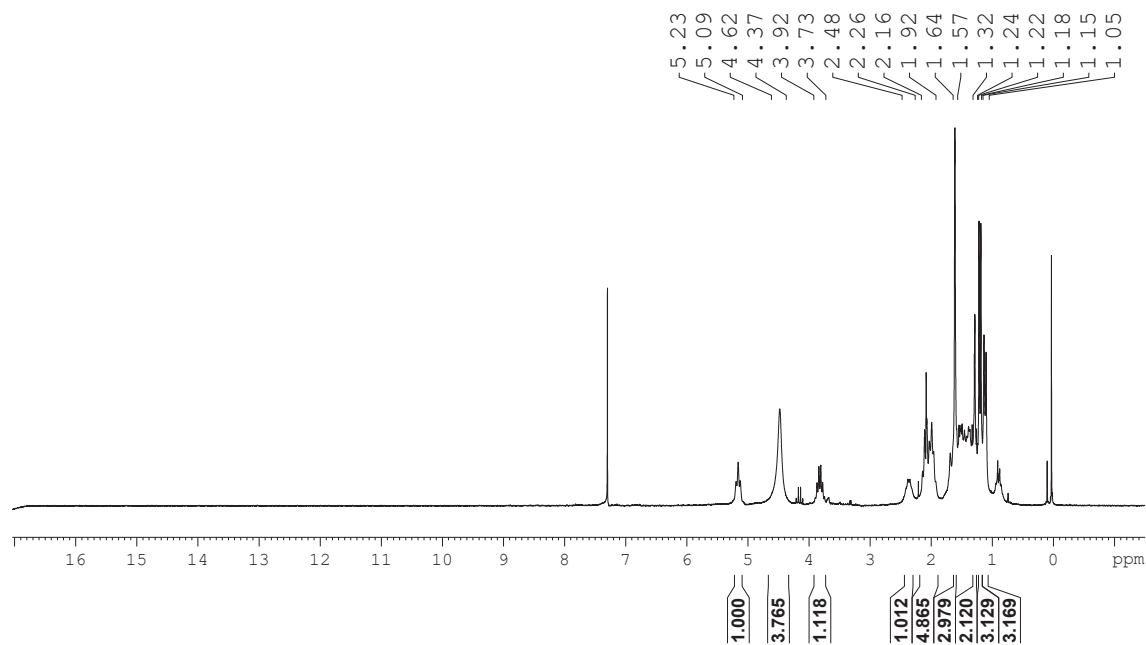


Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enoato de metila (**43**).

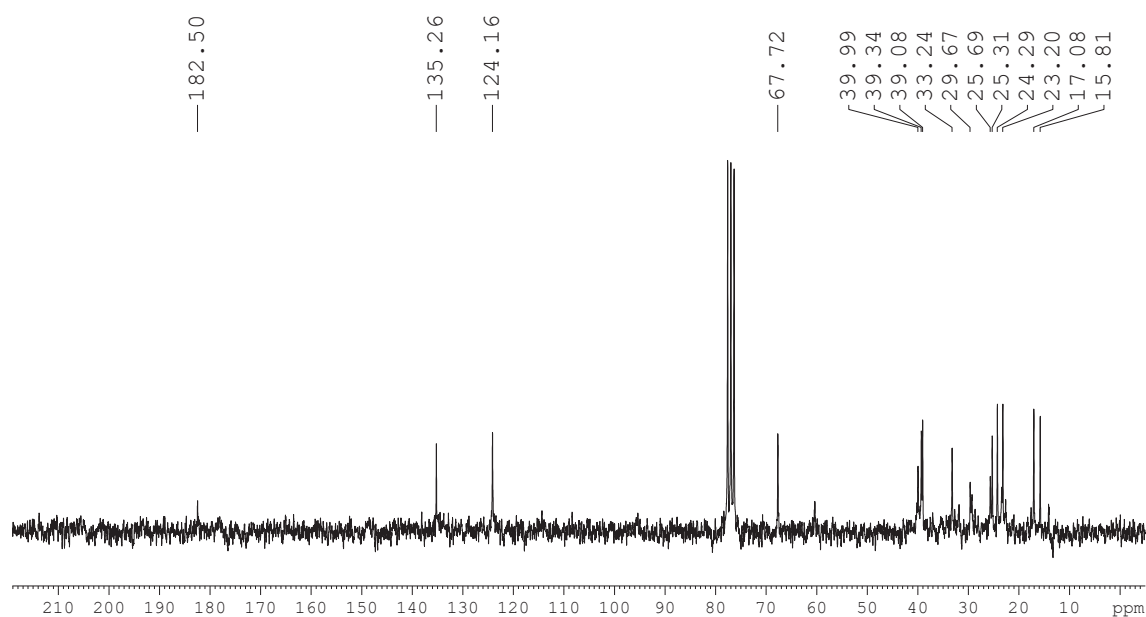
Ácido 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enóico (**44**)



(43)

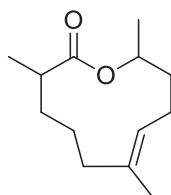


Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto
Ácido 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enóico (**44**).

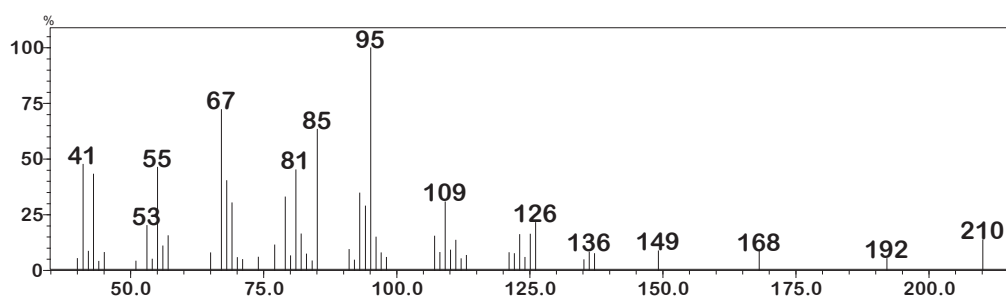


Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto
Ácido 10-hidroxi-2,6-dimetilundec-6-enóico (**44**).

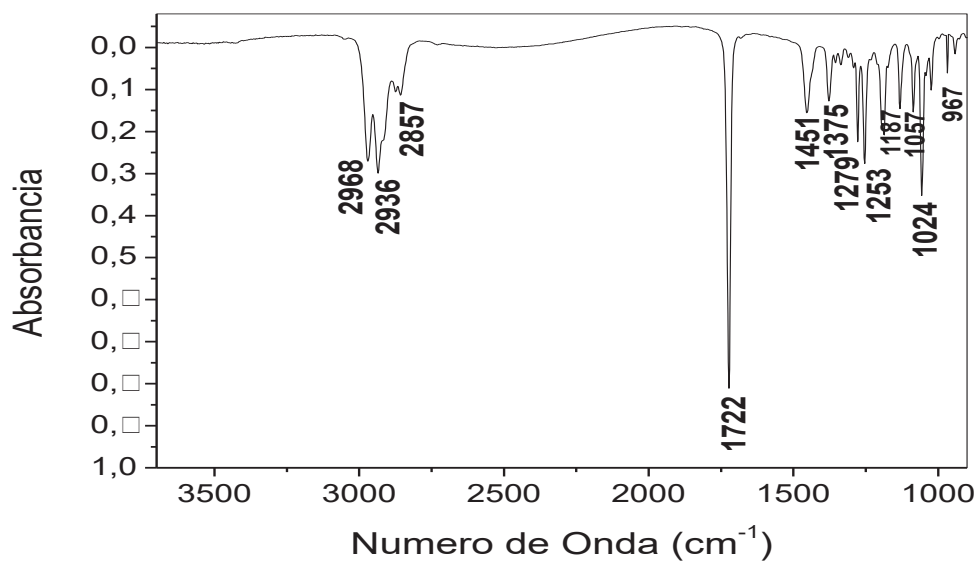
(*E*)-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona (**45**)



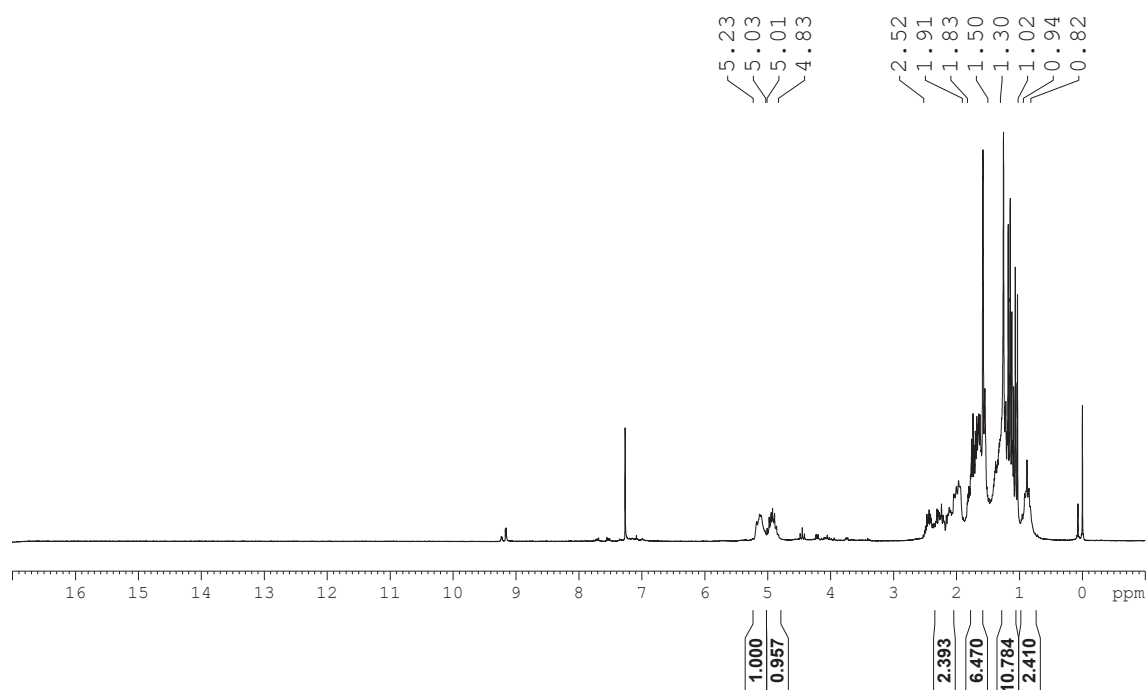
(**45**)



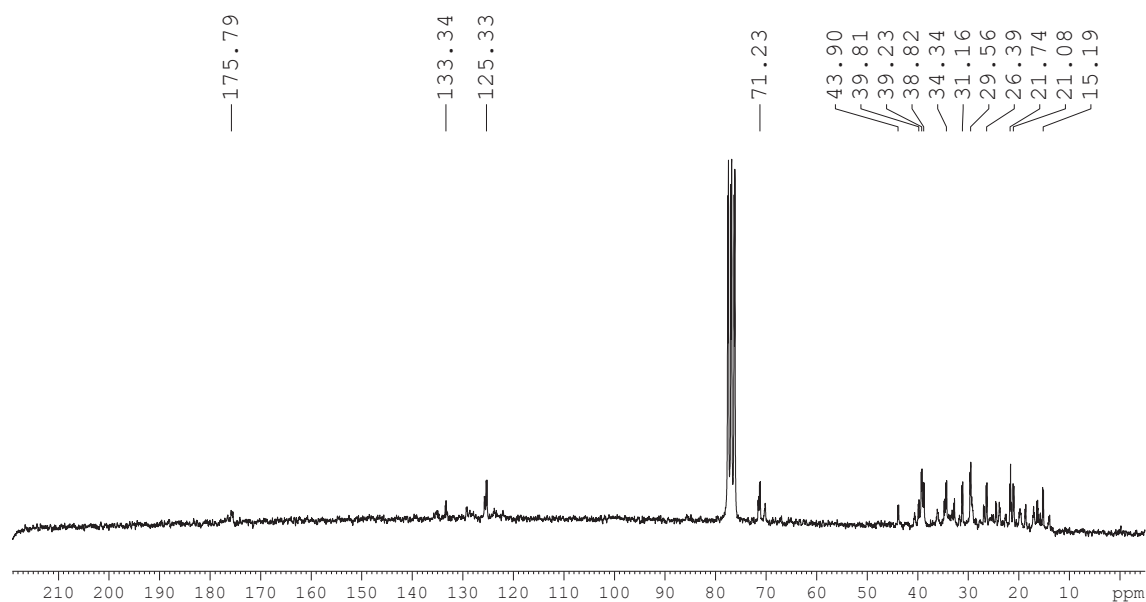
Espectro de massas do composto (*E*)-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona (**45**).



Espectro na região do Infravermelho do composto
(*E*)-2,6,10-trimetiloxacicoundec-6-enona (**45**).



Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) do composto
(*E*)-2,6,10-trimetiloxacicloudéc-6-enona (**45**).



Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto
(*E*)-2,6,10-trimetiloxacicloudéc-6-enona (**45**).